

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Ponvory 2 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 3 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 4 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 5 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 6 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 7 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 8 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 9 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 10 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 20 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Ponvory 2 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg ponesimoda.

*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna tableta sadrži 23 mg laktoze.

### Ponvory 3 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg ponesimoda.

*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna tableta sadrži 22 mg laktoze.

### Ponvory 4 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 4 mg ponesimoda.

*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna tableta sadrži 21 mg laktoze.

### Ponvory 5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg ponesimoda.

*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna tableta sadrži 118 mg laktoze.

### Ponvory 6 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 6 mg ponesimoda.

*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna tableta sadrži 117 mg laktoze.

#### Ponvory 7 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 7 mg ponesimoda.

*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna tableta sadrži 117 mg laktoze.

#### Ponvory 8 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 8 mg ponesimoda.

*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna tableta sadrži 116 mg laktoze.

#### Ponvory 9 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 9 mg ponesimoda.

*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna tableta sadrži 115 mg laktoze.

#### Ponvory 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg ponesimoda.

*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna tableta sadrži 114 mg laktoze.

#### Ponvory 20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg ponesimoda.

*Pomoćna tvar s poznatim učinkom*

Jedna tableta sadrži 104 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta (tableta)

#### Ponvory 2 mg filmom obložene tablete

Bijela, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 5 mm, s oznakom „2“ na jednoj i lukom na drugoj strani.

#### Ponvory 3 mg filmom obložene tablete

Crvena, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 5 mm, s oznakom „3“ na jednoj i lukom na drugoj strani.

#### Ponvory 4 mg filmom obložene tablete

Ljubičasta, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 5 mm, s oznakom „4“ na jednoj i lukom na drugoj strani.

#### Ponvory 5 mg filmom obložene tablete

Zelena, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 8,6 mm, s oznakom „5“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

#### Ponvory 6 mg filmom obložene tablete

Bijela, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 8,6 mm, s oznakom „6“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

#### Ponvory 7 mg filmom obložene tablete

Crvena, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 8,6 mm, s oznakom „7“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

#### Ponvory 8 mg filmom obložene tablete

Ljubičasta, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 8,6 mm, s oznakom „8“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

#### Ponvory 9 mg filmom obložene tablete

Smeđa, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 8,6 mm, s oznakom „9“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

#### Ponvory 10 mg filmom obložene tablete

Narančasta, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 8,6 mm, s oznakom „10“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

#### Ponvory 20 mg filmom obložene tablete

Žuta, okrugla, bikonveksna, filmom obložena tableta promjera 8,6 mm, s oznakom „20“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Ponvory je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim oblicima multiple skleroze (RMS) kojima je bolest aktivna na temelju kliničkih ili radioloških značajki.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju multiple skleroze.

#### Doziranje

##### *Uvođenje liječenja*

Liječenje se mora započeti pakiranjem za 14-dnevno uvođenje liječenja (vidjeti dio 6.5). Liječenje započinje 1. dana peroralnom primjenom jedne tablete od 2 mg jedanput na dan, a doza se zatim povećava prema rasporedu titracije navedenom u Tablici 1.

**Tablica 1: Režim titracije doze**

Dan titracije	Dnevna doza
1. i 2. dan	2 mg
3. i 4. dan	3 mg
5. i 6. dan	4 mg
7. dan	5 mg
8. dan	6 mg
9. dan	7 mg
10. dan	8 mg
11. dan	9 mg
12., 13. i 14. dan	10 mg

U slučaju privremenog prekida primjene lijeka tijekom razdoblja titracije moraju se slijediti upute za propuštene doze (vidjeti i odlomak „Ponovno uvođenje liječenja nakon privremenog prekida primjene tijekom razdoblja titracije doze ili razdoblja održavanja“ u dijelu 4.2).

#### *Doza održavanja*

Nakon dovršetka titracije doze (vidjeti i odlomak „Uvođenje liječenja“ u dijelu 4.2) preporučena doza održavanja lijeka Ponvory je jedna tableta od 20 mg, primijenjena peroralno jedanput na dan.

*Ponovno uvođenje liječenja nakon privremenog prekida primjene tijekom razdoblja titracije doze ili razdoblja održavanja:*

- Ako bolesnik propusti manje od 4 uzastopne doze, liječenje se nastavlja primjenom prve propuštene doze.
- Ako bolesnik propusti 4 ili više uzastopnih doza, liječenje ponovno započinje s 1. danom (2 mg) titracijskog režima (novo pakiranje za uvođenje liječenja).

Ako bolesnik propusti 4 ili više uzastopnih doza ponesimoda tijekom razdoblja titracije ili održavanja, preporučuje se jednako praćenje nakon primjene prve doze kao i kod uvođenja liječenja.

#### Posebne populacije

##### *Starija populacija*

U klinička ispitivanja ponesimoda nisu bili uključeni bolesnici u dobi od 65 ili više godina. Zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti, ponesimod treba propisivati uz oprez u bolesnika u dobi od 65 ili više godina.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Prema ispitivanjima kliničke farmakologije, nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A) (vidjeti dio 5.2).

Ponvory je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B odnosno C) (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

##### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ponvory u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Ponesimod se primjenjuje peroralno jedanput na dan. Ponesimod se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Imunodeficijencija (vidjeti dio 4.4)
- Bolesnici koji su u prethodnih 6 mjeseci imali infarkt miokarda, nestabilnu anginu, moždani udar, tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), dekompenzirano zatajenje srca koje je zahtijevalo hospitalizaciju ili zatajenje srca NYHA (*New York Heart Association*) stupnja III ili IV
- Bolesnici s atrioventrikularnim (AV) blokom drugog stupnja Mobitz tipa II, AV blokom trećeg stupnja ili sindromom bolesnog sinusa, osim u slučajevima kad je bolesniku ugrađen srčani elektrostimulator (vidjeti dio 4.4)
- Teške aktivne infekcije, aktivne kronične infekcije
- Aktivne zloćudne bolesti
- Umjereno ili teško oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B odnosno C)
- Trudnice i žene reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.6)

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Bradikardija

##### *Uvođenje liječenja ponesimodom*

Prije uvođenja liječenja ponesimodom u svih bolesnika treba napraviti elektrokardiogram (EKG) da bi se utvrdilo jesu li prisutni otprije postojeći poremećaji srčanog provođenja. U bolesnika s određenim otprije postojećim stanjima preporučuje se praćenje nakon primjene prve doze (vidjeti u nastavku).

Budući da uvođenje liječenja ponesimodom može uzrokovati prolazno smanjenje srčane frekvencije i odgode u atrioventrikularnom provođenju (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1), doza ponesimoda mora se postupno povećavati prema rasporedu titracije dok se ne dosegne doza održavanja (20 mg) (vidjeti dio 4.2).

Nakon primjene prve doze ponesimoda smanjenje srčane frekvencije obično nastupa unutar sat vremena, a najnižu vrijednost doseže unutar 2 - 4 sata. Srčana se frekvencija obično vraća na početnu razinu 4 - 5 sati nakon primjene lijeka. Srednja vrijednost smanjenja srčane frekvencije 1. dana liječenja (doza od 2 mg) iznosila je 6 otkucaja u minuti. Uz postupno povećanje doze nakon 1. dana smanjenje srčane frekvencije manje je izraženo, pa tako nakon 3. dana nije opaženo daljnje smanjenje srčane frekvencije nakon primjene doze.

Potreban je oprez pri uvođenju ponesimoda u bolesnika koji se liječe beta-blokatorom zbog aditivnih učinaka na smanjenje srčane frekvencije. Možda će biti potrebno privremeno prekinuti primjenu beta-blokatora prije uvođenja ponesimoda (vidjeti odlomak u nastavku i dio 4.5).

U bolesnika koji primaju stabilnu dozu beta-blokatora prije uvođenja ponesimoda treba razmotriti srčanu frekvenciju u mirovanju. Ako je uz kronično liječenje beta-blokatorom srčana frekvencija u mirovanju veća od 55 otkucaja u minuti, može se uvesti ponesimod. Ako je srčana frekvencija u mirovanju  $\leq 55$  otkucaja u minuti, primjenu beta-blokatora treba privremeno prekinuti sve dok početna srčana frekvencija ne bude veća od 55 otkucaja u minuti. Tada se može uvesti ponesimod, a liječenje beta-blokatorom može se nastaviti nakon što se titracijom ponesimoda dosegne ciljna doza održavanja (vidjeti dio 4.5). Liječenje beta-blokatorom može se uvesti u bolesnika koji primaju stabilne doze ponesimoda.

##### *Praćenje nakon primjene prve doze u bolesnika s određenim otprije postojećim srčanim bolestima*

Budući da uvođenje ponesimoda može uzrokovati smanjenje srčane frekvencije, preporučuje se 4-satno praćenje nakon primjene prve doze u svih bolesnika sa sinusnom bradikardijom (srčana frekvencija manja od 55 otkucaja u minuti), AV blokom prvog ili drugog stupnja (Mobitz tipa I) ili infarktom miokarda u anamnezi, kao i u onih sa zatajenjem srca koje je nastupilo više od 6 mjeseci prije uvođenja liječenja i kojima je stanje stabilno (vidjeti dio 5.1).

Prvu dozu ponesimoda treba primijeniti u uvjetima u kojima je dostupno sve što je potrebno za odgovarajuće zbrinjavanje simptomatske bradikardije. Bolesnike treba nadzirati 4 sata nakon primjene prve doze zbog mogućih znakova i simptoma bradikardije, pri čemu treba najmanje jednom u sat vremena izmjeriti bolesnikov puls i krvni tlak. Na kraju 4-satnog razdoblja promatranja treba napraviti EKG.

Dodatno praćenje i nakon 4 sata preporučuje se ako je prisutan neki od sljedećih poremećaja (čak i ako bolesnik nema simptoma), u kom slučaju praćenje treba nastaviti sve dok se ti poremećaji ne povuku:

- srčana frekvencija 4 sata nakon primjene doze iznosi manje od 45 otkucaja u minuti
- srčana frekvencija 4 sata nakon primjene doze na najnižoj je razini nakon primjene lijeka, što ukazuje na to da možda nije nastupio maksimalan farmakodinamički učinak na srce
- EKG 4 sata nakon primjene doze ukazuje na novonastali AV blok drugog ili višeg stupnja

Ako nakon primjene doze nastupe simptomatska bradikardija, bradiaritmija ili simptomi povezani sa srčanim provođenjem ili ako EKG učinjen 4 sata nakon primjene doze pokaže novonastali AV blok drugog ili višeg stupnja ili QTc interval  $\geq 500$  ms, potrebno je uvesti odgovarajuće liječenje, započeti kontinuirano EKG praćenje i nastaviti nadzirati bolesnika sve do povlačenja simptoma ako bolesniku nije potrebno farmakološko liječenje. Ako je farmakološko liječenje potrebno, bolesnika treba nastaviti nadzirati kroz noć te ponoviti 4-satno praćenje i nakon primjene druge doze.

*Prije uvođenja ponesimoda u sljedećih bolesnika treba se savjetovati s kardiologom da bi se utvrdili ukupan omjer koristi i rizika te najprikladnija strategija praćenja*

- u bolesnika kojima je QT interval značajno produljen (QTc interval  $> 500$  ms) ili koji se već liječe lijekovima koji produljuju QT interval i poznato je da imaju aritmogena svojstva (rizik od razvoja *torsades de pointes*).
- u bolesnika s undulacijom/fibrilacijom atriya ili aritmijama koji se liječe antiaritmicima skupine Ia (npr. kinidinom, prokainamidom) ili skupine III (npr. amiodaronom, sotalolom) (vidjeti dio 4.5).
- u bolesnika s nestabilnom ishemijskom bolešću srca, dekompenziranim zatajenjem srca koje je nastupilo više od 6 mjeseci prije početka liječenja, srčanim zastojem u anamnezi, cerebrovaskularnom bolešću (TIA, moždani udar više od 6 mjeseci prije početka liječenja) i nekontroliranom hipertenzijom. Budući da ti bolesnici možda neće dobro podnijeti značajnu bradikardiju, u njih se liječenje ne preporučuje.
- u bolesnika s AV blokom drugog stupnja Mobitz tipa II ili AV blokom višeg stupnja, sindromom bolesnog sinusa ili sinoatrijskim blokom u anamnezi (vidjeti dio 4.3).
- u bolesnika s rekurentnom sinkopom ili simptomatskom bradikardijom u anamnezi.
- u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji smanjuju srčanu frekvenciju (npr. beta-blokatore, nedihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala - diltiazem i verapamil te druge lijekove koji mogu smanjiti srčanu frekvenciju, kao što je digoksin) (vidjeti prethodni tekst i dio 4.5) treba razmotriti moguću potrebu prelaska na lijekove koji ne smanjuju srčanu frekvenciju. Istodobna primjena tih lijekova tijekom uvođenja ponesimoda može biti povezana s teškom bradikardijom i srčanim blokom.

## Infekcije

### *Rizik od infekcija*

Ponesimod uzrokuje o dozi ovisno smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi na 30 - 40% početne vrijednosti, koje je posljedica reverzibilne sekvestracije limfocita u limfoidnom tkivu. Stoga ponesimod može povećati rizik od infekcija (vidjeti dio 4.8). Kod primjene modulatora receptora sfingozin-1-fosfata (S1P) prijavljene su po život opasne i rijetke smrtonosne infekcije.

Prije uvođenja liječenja ponesimodom treba ocijeniti nalaze nedavno učinjene (tj. unutar prethodnih 6 mjeseci ili nakon prekida prethodne terapije) kompletne krvne slike i diferencijalne krvne slike (uključujući broj limfocita). Preporučuje se i periodično ocjenjivati kompletnu krvnu sliku tijekom liječenja. Ako se potvrdi apsolutni broj limfocita  $< 0,2 \times 10^9/l$ , liječenje ponesimodom treba privremeno prekinuti dok se vrijednosti limfocita ne vrate na  $> 0,8 \times 10^9/l$ , u kom se trenutku može razmotriti ponovno uvođenje ponesimoda.

Uvođenje liječenja ponesimodom treba odgoditi u bolesnika s teškom aktivnom infekcijom sve do njezina povlačenja.

U bolesnika kod kojih se pojave simptomi infekcije tijekom liječenja treba primijeniti učinkovite dijagnostičke i terapijske strategije. Ako se u bolesnika razvije ozbiljna infekcija, treba razmotriti privremeni prekid liječenja ponesimodom.

Tijekom programa razvoja lijeka, farmakodinamički učinci, poput smanjenja broja limfocita u perifernoj krvi, vratili su se u normalu unutar tjedan dana nakon prekida liječenja ponesimodom. U ispitivanju OPTIMUM broj limfocita u perifernoj krvi normalizirao se unutar 2 tjedna nakon prekida primjene ponesimoda, što je bila prva vremenska točka u kojoj se taj parametar ocjenjivao. Bolesnike treba nastaviti pratiti zbog mogućih znakova i simptoma infekcije 1 - 2 tjedna nakon prekida primjene ponesimoda (vidjeti tekst u nastavku i dio 4.8).

#### *Infekcije virusom herpesa*

Tijekom programa razvoja ponesimoda prijavljeni su slučajevi infekcije virusom herpesa (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike za koje zdravstveni radnici nisu potvrdili da su preboljeli varicele (vodene kozice) ili kod kojih nije dokumentiran dovršetak ciklusa cijepljenja protiv virusa *varicella zoster* (VZV) treba prije početka liječenja testirati na protutijela na VZV. U bolesnika s negativnim nalazom tih protutijela preporučuje se dovršiti cijeli ciklus cijepljenja protiv varicele prije početka liječenja ponesimodom. Liječenje ponesimodom treba odgoditi za 4 tjedna nakon cijepljenja da bi cjepivo moglo ostvariti puni učinak. Vidjeti odlomak „Cijepljenje“ u nastavku.

#### *Kriptokokne infekcije*

Kod primjene drugih modulatora S1P receptora prijavljeni su slučajevi smrtonosnog kriptokoknog meningitisa i diseminiranih kriptokoknih infekcija. U bolesnika koji su primali ponesimod u sklopu programa razvoja tog lijeka nije prijavljen nijedan slučaj kriptokoknog meningitisa. Liječnici trebaju pripaziti na kliničke simptome ili znakove kriptokoknog meningitisa. U bolesnika sa simptomima ili znakovima koji upućuju na kriptokoknu infekciju treba odmah provesti dijagnostičku ocjenu i uvesti liječenje. Primjenu ponesimoda treba privremeno prekinuti dok se ne isključi kriptokokna infekcija. U slučaju dijagnoze kriptokoknog meningitisa treba uvesti odgovarajuće liječenje.

#### *Progresivna multifokalna leukoencefalopatija*

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) oportunistička je virusna infekcija mozga koju uzrokuje JC virus i koja se obično javlja samo u imunokompromitiranih bolesnika te najčešće dovodi do smrti ili teške onesposobljenosti. Tipični simptomi povezani s PML-om raznoliki su, progrediraju tijekom nekoliko dana do nekoliko tjedana i uključuju progresivnu slabost jedne strane tijela ili nespretnost udova, poremećaje vida te promjene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji koje dovode do smetenosti i promjena osobnosti.

U bolesnika koji su primali ponesimod u sklopu programa razvoja tog lijeka nije prijavljen nijedan slučaj PML-a. Međutim, PML je prijavljen u bolesnika koji su primali modulator S1P receptora i druge terapije za multiplu sklerozu (MS) te je povezan s određenim faktorima rizika (npr. imunokompromitiranost, politerapija imunosupresivima). Liječnici trebaju pripaziti na kliničke simptome ili nalaze oslikavanja magnetskom rezonancijom (MR) koji bi mogli ukazivati na PML. PML bi mogao biti vidljiv u nalazima MR oslikavanja prije razvoja kliničkih znakova ili simptoma. Posumnja li se na PML, primjenu ponesimoda treba prekinuti dok se PML ne isključi. Ako se PML potvrdi, liječenje ponesimodom treba trajno obustaviti.

#### *Prethodno i istodobno liječenje antineoplasticima, imunomodulatorima ili imunosupresivima*

U bolesnika koji uzimaju antineoplastike, imunomodulatore ili imunosupresive (uključujući kortikosteroide) ili koji su prethodno uzimali te lijekove potrebno je prije početka liječenja ponesimodom razmotriti moguće nehotične aditivne učinke na imunološki sustav (vidjeti dio 4.5).



Pri prelasku s lijekova s dugotrajnim učincima na imunološki sustav moraju se prije uvođenja ponesimoda razmotriti poluvijek i mehanizam djelovanja tih lijekova kako bi se izbjegli nehotični aditivni učinci na imunološki sustav, a istodobno minimizirao rizik od ponovne aktivacije bolesti.

Farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje pokazuje da se u > 90% zdravih ispitanika broj limfocita vratio u normalan raspon unutar tjedan dana nakon prekida liječenja ponesimodom (vidjeti dio 5.1). Tijekom programa razvoja lijeka farmakodinamički učinci, poput smanjenja broja limfocita u perifernoj krvi, vratili su se u normalu unutar tjedan dana nakon primjene posljednje doze.

Primjena imunosupresiva može imati aditivan učinak na imunološki sustav pa je potreban oprez do tjedan dana nakon posljednje doze ponesimoda (vidjeti dio 4.5).

### *Cijepljenje*

Nema dostupnih kliničkih podataka o djelotvornosti i sigurnosti cjepiva u bolesnika liječenih ponesimodom. Cjepivo će možda biti manje učinkovito ako se primijeni tijekom liječenja ponesimodom.

Potrebno je izbjegavati primjenu živih atenuiranih cjepiva dok bolesnici uzimaju ponesimod. Ako je cijepljenje živim atenuiranim cjepivima potrebno, liječenje ponesimodom treba privremeno prekinuti od tjedan dana prije do 4 tjedna nakon planiranog cijepljenja (vidjeti dio 4.5).

### Makularni edem

Ponesimod povećava rizik od makularnog edema (vidjeti dio 4.8). U svih se bolesnika prije početka liječenja preporučuje provesti oftalmološki pregled očne pozadine, uključujući makulu, koji treba ponoviti ako bolesnik u bilo kojem trenutku tijekom liječenja ponesimodom prijavi promjenu vida.

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih svim dozama ponesimoda stopa makularnog edema iznosila je 0,7%, pri čemu je većina bolesnika imala otprije postojeće faktore rizika ili popratna medicinska stanja. Većina je slučajeva zabilježena unutar prvih 6 mjeseci liječenja.

Liječenje ponesimodom ne smije se uvesti u bolesnika s makularnim edemom sve dok se on ne povuče.

Nastavak liječenja ponesimodom u bolesnika s makularnim edemom nije se ocjenjivao. Bolesnike kod kojih se jave vidni simptomi makularnog edema treba pregledati, a ako se makularni edem potvrdi, liječenje ponesimodom treba prekinuti. Pri donošenju odluke o nastavku liječenja ponesimodom nakon povlačenja makularnog edema treba razmotriti moguće koristi i rizike za pojedinog bolesnika.

### *Makularni edem u bolesnika koji u anamnezi imaju uveitis ili šećernu bolest*

Bolesnici s uveitisom u anamnezi kao i oni sa šećernom bolešću izloženi su povećanom riziku od makularnog edema tijekom liječenja modulatorima S1P receptora. Stoga u tih bolesnika treba redovito provoditi preglede očne pozadine, uključujući makulu, prije uvođenja ponesimoda te kontrolne preglede tijekom liječenja.

### Učinci na disanje

U bolesnika liječenih ponesimodom opažena su o dozi ovisna smanjenja forsiranog izdisajnog volumena u 1. sekundi (engl. *forced expiratory volume over 1 second*, FEV<sub>1</sub>) i smanjenja difuzijskog kapaciteta pluća za ugljikov monoksid (engl. *diffusion lung capacity for carbon monoxide*, DLCO), koja su najčešće nastupila u prvih mjesec dana nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.8). Dišni simptomi povezani s liječenjem ponesimodom mogu se liječiti primjenom kratkodjelujućih agonista beta<sub>2</sub>-receptora.

Ponesimod treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškom bolešću dišnih putova, plućnom fibrozom i kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću. Tijekom liječenja ponesimodom treba provesti spirometrijsku ocjenu dišne funkcije kad je to klinički indicirano.

### Oštećenje jetre

U bolesnika liječenih ponesimodom može doći do porasta vrijednosti transaminaza (vidjeti dio 4.8). Prije uvođenja ponesimoda treba ocijeniti nedavne (tj. izmjerene unutar prethodnih 6 mjeseci) razine transaminaza i bilirubina.

Bolesnike u kojih se tijekom liječenja razviju simptomi koji ukazuju na jetrenu disfunkciju, kao što su neobjašnjiva mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, umor, anoreksija, osip praćen eozinofilijom ili žutica i/ili tamna mokraća, treba nadzirati zbog moguće hepatotoksičnosti. Primjenu ponesimoda treba prekinuti ako se potvrdi značajno oštećenje jetre (npr. vrijednosti alanin aminotransferaze [ALT] više od 3 puta iznad gornje granice normale [GGN] i ukupni bilirubin više od 2 x GGN).

Premda nema podataka na temelju kojih bi se moglo utvrditi da su bolesnici s otprije postojećom jetrenom bolešću izloženi povećanom riziku od povišenja vrijednosti parametara jetrene funkcije tijekom uzimanja ponesimoda, potreban je oprez kod njegove primjene u bolesnika sa značajnom jetrenom bolešću u anamnezi (vidjeti dio 4.2).

### Povišen krvni tlak

U bolesnika liječenih ponesimodom opaženo je blago reverzibilno povišenje krvnog tlaka (srednja vrijednost promjene manja od 3 mmHg) (vidjeti dio 4.8). Tijekom liječenja ponesimodom potrebno je redovito kontrolirati i odgovarajuće liječiti krvni tlak.

### Kožne novotvorine

S obzirom na mogući rizik od kožnih zloćudnih bolesti (vidjeti dio 4.8) bolesnike liječene ponesimodom treba upozoriti da se ne izlažu sunčevoj svjetlosti bez zaštite. Ti bolesnici ne smiju istodobno primati fototerapiju UVB zračenjem ni fotokemoterapiju psoralenom i UVA zračenjem (PUVA).

### Žene reproduktivne dobi

Prema podacima iz ispitivanja na životinjama, ponesimod može naškoditi plodu. S obzirom na rizik za plod, ponesimod je kontraindiciran u trudnica i žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6). Žene reproduktivne dobi moraju prije početka liječenja imati negativan nalaz testa na trudnoću (vidjeti dio 4.6). Budući da je za eliminaciju ponesimoda iz tijela potrebno približno tjedan dana, žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju radi sprječavanja trudnoće tijekom liječenja i još tjedan dana po njegovu završetku.

### Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

U bolesnika koji su primali modulator SIP receptora prijavljeni su rijetki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). U bolesnika koji su primali ponesimod u sklopu programa razvoja lijeka nisu prijavljeni takvi događaji. Međutim, ako se u bolesnika liječenog ponesimodom razviju bilo kakvi neočekivani neurološki ili psihijatrijski simptomi/znakovi (npr. kognitivni deficiti, promjene u ponašanju, kortikalno oštećenje vida ili neki drugi neurološki kortikalni simptomi/znakovi), bilo koji simptom/znak koji ukazuje na povećanje intrakranijalnog tlaka ili ubrzano pogoršanje neurološkog statusa, liječnik treba odmah zakazati sveobuhvatan fizikalni i neurološki pregled i razmotriti MR oslikavanje. Simptomi PRES-a obično su reverzibilni, no mogu se razviti u ishemijski moždani udar ili moždano krvarenje. Kašnjenje s postavljanjem dijagnoze i uvođenjem liječenja može dovesti do trajnih neuroloških posljedica. Ako se sumnja na PRES, liječenje ponesimodom treba trajno obustaviti.

## Ponovna aktivacija bolesti nakon prekida liječenja ponesimodom

Nakon prekida liječenja modulatorima S1P receptora prijavljeni su rijetki slučajevi teške egzacerbacije bolesti, uključujući povrat bolesti s težim simptomima nego prije liječenja (engl. *rebound*). Potrebno je uzeti u obzir mogućnost teške egzacerbacije bolesti nakon prekida liječenja ponesimodom. Bolesnike treba promatrati zbog moguće teške egzacerbacije ili povrata visoke aktivnosti bolesti nakon prekida liječenja ponesimodom te po potrebi uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti prethodni tekst).

## Pomoćne tvari

### *Laktoza*

Ponvory sadrži laktozu (vidjeti dio 2). Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### *Natrij*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Antineoplastici, imunomodulatori ili imunosupresivi

Ponesimod se nije ispitivao u kombinaciji s antineoplasticima, imunomodulatorima ili imunosupresivima. Potrebno je oprez kod njihove istodobne primjene zbog rizika od aditivnih učinaka na imunološki sustav tijekom takvog liječenja i još nekoliko tjedana nakon primjene (vidjeti dio 4.4).

### Antiaritmici, lijekovi koji produljuju QT interval, lijekovi koji mogu smanjiti srčanu frekvenciju

Ponesimod se nije ispitivao u bolesnika koji su uzimali lijekove koji produljuju QT interval (vidjeti dio 4.4).

### Beta-blokatori

Negativan učinak istodobne primjene ponesimoda i propranolola na srčanu frekvenciju ocjenjivao se u posebnom farmakodinačkom ispitivanju sigurnosti. Dodavanje ponesimoda propranololu u stanju dinamičke ravnoteže ima aditivan učinak na srčanu frekvenciju.

U ispitivanju interakcija s drugim lijekovima ispitanicima koji su primali propranolol (80 mg) jedanput na dan u stanju dinamičke ravnoteže uveden je ponesimod u dozi koja se postupno povećavala (vidjeti dio 4.2). U usporedbi s primjenom samo ponesimoda, kod primjene u kombinaciji s propranololom prva doza ponesimoda (2 mg) smanjila je srednju vrijednost jednosatne srčane frekvencije za 12,4 otkucaja u minuti (90% CI: -15,6; -9,1), dok je prva doza ponesimoda nakon dovršetka titracije (20 mg) smanjila srednju vrijednost jednosatne srčane frekvencije za 7,4 otkucaja u minuti (90% CI: -10,9; -3,9). Nisu opažene značajne promjene u farmakokinetici ponesimoda ni propranolola.

### Cjepiva

Cjepiva mogu biti manje učinkovita ako se primjenjuju tijekom liječenja ponesimodom i do tjedan dana nakon njegova završetka (vidjeti dio 4.4).

Primjena živih atenuiranih cjepiva može biti povezana s rizikom od infekcije i stoga je treba izbjegavati tijekom liječenja ponesimodom i još tjedan dana nakon njegova završetka (vidjeti dio 4.4).

### Učinak drugih lijekova na ponesimod

Lijekovi koji inhibiraju glavne CYP ili UGT enzime vjerojatno neće utjecati na farmakokinetiku ponesimoda (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena ponesimoda sa snažnim induktorima višestrukih metaboličkih puteva ponesimoda (vidjeti dio 5.2) može smanjiti sistemsku izloženost ponesimodu. Nije jasno je li ovo smanjenje klinički relevantno.

Ponesimod nije supstrat prijenosnika P-gp, BCRP, OATP1B1 ni OATP1B3. Lijekovi koji inhibiraju te prijenosnike vjerojatno neće utjecati na farmakokinetiku ponesimoda.

### Učinak ponesimoda na druge lijekove

Ponesimod i njegovi metaboliti vjerojatno neće pokazivati klinički značajan potencijal za interakcije s drugim lijekovima u smislu djelovanja na CYP ili UGT enzime ili prijenosnike (vidjeti dio 5.2).

### Oralni kontraceptivi

Istodobna primjena ponesimoda i oralnih hormonskih kontraceptiva (koji sadrže 1 mg noretisterona/noretindrona i 35 µg etinilestradiola) nije dovela do klinički značajne farmakokinetičke interakcije s ponesimodom. Stoga se ne očekuje da će istodobna primjena ponesimoda smanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva. Nisu provedena ispitivanja interakcija s oralnim kontraceptivima koji sadrže druge progestagene; međutim, ne očekuje se da će ponesimod utjecati na izloženost tim kontraceptivima.

### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Ponvory je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.3). Žene reproduktivne dobi moraju prije početka liječenja lijekom Ponvory imati negativan nalaz testa na trudnoću i biti upoznate s mogućim ozbiljnim rizicima za plod i potrebom za primjenom učinkovite kontracepcije tijekom liječenja ponesimodom. Budući da je za eliminaciju ponesimoda iz tijela potrebno približno tjedan dana nakon prestanka liječenja, rizik za plod i dalje može biti prisutan pa žene moraju koristiti učinkovitu kontracepciju i tijekom tog razdoblja (vidjeti dio 4.4).

Posebne mjere također su navedene u Kontrolnom popisu za zdravstvene radnike. Te se mjere moraju uvesti prije propisivanja ponesimoda bolesnicama i primjenjivati tijekom liječenja.

Pri prestanku liječenja ponesimodom zbog planiranja trudnoće potrebno je uzeti u obzir mogući povrat aktivnosti bolesti (vidjeti dio 4.4).

### Trudnoća

Ponvory je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3). Iako nema podataka o primjeni ponesimoda u trudnica, ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ako žena zatrudni tijekom liječenja, primjena ponesimoda mora se odmah prekinuti. Bolesnici treba dati medicinske savjete u svezi s rizikom od štetnih učinaka na plod povezanih s liječenjem (vidjeti dio 5.3) te provoditi kontrolne preglede.

Na temelju kliničkog iskustva u bolesnika koji su primali druge modulatore S1P receptora, njihova je primjena povezana s povećanim rizikom od ozbiljnih urođenih malformacija.

## Dojenje

Nije poznato izlučuju li se ponesimod ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ispitivanja na ženama štakora u laktaciji pokazala su da se ponesimod izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Ponvory se ne smije koristiti tijekom dojenja.

## Plodnost

Nije se ocjenjivao učinak ponesimoda na plodnost ljudi. Podaci iz nekliničkih ispitivanja ne pokazuju da bi ponesimod mogao biti povezan s povećanim rizikom od smanjene plodnosti (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Ponvory ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave lijeka su nazofaringitis (19,7%), povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (17,9%) i infekcija gornjih dišnih putova (11%).

#### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u kontroliranim kliničkim ispitivanjima ponesimoda i njihovim nekontroliranim proizvođačima prikazane su prema učestalosti, tako da se prvo navode najčešće nuspojave. Učestalost se definira kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 2: Tablični prikaz nuspojava**

<b>Organski sustav</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih putova	infekcija mokraćnih putova, bronhitis, gripa, rinitis, infekcija dišnih putova, virusna infekcija dišnih putova, faringitis, sinusitis, virusna infekcija, herpes zoster, laringitis, pneumonija	
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>		limfopenija, smanjen broj limfocita	
<b>Psijatrijski poremećaji</b>		depresija, nesanicna, anksioznost	
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		omaglica, hipoestezija, somnolencija, migrena	
<b>Poremećaji oka</b>		makularni edem	
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>		vertoglavica	
<b>Srčani poremećaji</b>			bradikardija
<b>Krvožilni poremećaji</b>		hipertenzija	
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>		dispneja, kašalj	

<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		dispepsija	suha usta
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		bol u leđima, artralgiya, bol u ekstremitetu, uganuće ligamenta	oticanje zglobova
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		umor, pireksija, periferni edem, nelagoda u prsištu	
<b>Pretrage</b>	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze	povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, hiperkolesterolemija, povišene vrijednosti jetrenih enzima, povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina, povišene vrijednosti transaminaza, povišene vrijednosti kolesterola u krvi	hiperkalijemija

### Opis odabranih nuspojava

#### *Bradikardija*

U ispitivanju faze 3 pod nazivom OPTIMUM (vidjeti dio 5.1) bradikardija na početku liječenja (sinusna bradikardija/srčana frekvencija manja od 50 otkucaja u minuti u nalazu EKG-a 1. dana) javila se u 5,8% bolesnika liječenih ponesimodom, u usporedbi s 1,6% onih koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg. Bolesnici s bradikardijom u načelu su bili bez simptoma. U svih se bolesnika bradikardija povukla bez intervencije i nije zahtijevala prekid liječenja ponesimodom. Prvog je dana u 3 bolesnika liječena ponesimodom opaženo asimptomatsko smanjenje srčane frekvencije nakon primjene doze na  $\leq 40$  otkucaja u minuti; u sva 3 bolesnika početna srčana frekvencija bila je manja od 55 otkucaja u minuti.

Uvođenje liječenja ponesimodom bilo je povezano s prolaznim odgodama u atrioventrikularnom provođenju koje su imale sličan vremenski obrazac kao i smanjenje srčane frekvencije opaženo tijekom razdoblja titracije doze. Odgode u atrioventrikularnom provođenju manifestirale su se kao AV blok prvog stupnja (produljen PR interval na EKG-u), koji se javio u 3,4% bolesnika koji su u ispitivanju OPTIMUM liječeni ponesimodom i 1,2% onih koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg. U ispitivanju OPTIMUM nije opažen nijedan slučaj AV bloka drugog stupnja Mobitz tipa I (Wenckebachova fenomena). Poremećaji provođenja obično su bili prolazni i asimptomatski, povlačili su se unutar 24 sata bez intervencije i nisu zahtijevali prekid liječenja ponesimodom.

#### *Infekcije*

U ispitivanju faze 3 OPTIMUM (vidjeti dio 5.1) ukupna stopa infekcija bila je usporediva u bolesnika liječenih ponesimodom i onih koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg (54,2% naspram 52,1%). Nazofaringitis i virusne infekcije češće su se javljali u bolesnika liječenih ponesimodom. Stopa ozbiljnih ili teških infekcija iznosila je 1,6% u bolesnika liječenih ponesimodom, u usporedbi s 0,9% u onih koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg.

Stopa herpesnih infekcija u ispitivanju OPTIMUM nije se razlikovala između bolesnika liječenih ponesimodom i onih koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg (4,8%).

#### *Smanjenje broja limfocita u krvi*

U ispitivanju OPTIMUM pad broja limfocita ispod  $0,2 \times 10^9/l$  zabilježen je u 3,2% bolesnika liječenih ponesimodom te ni u jednog bolesnika koji je primao teriflunomid u dozi od 14 mg. Broj limfocita obično se vratio na vrijednosti iznad  $0,2 \times 10^9/l$  uz nastavak liječenja ponesimodom.

### *Makularni edem*

U ispitivanju OPTIMUM makularni edem prijavljen je u 1,1% bolesnika liječenih ponesimodom, dok u onih koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg nije zabilježen nijedan takav slučaj.

### *Povišene vrijednosti jetrenih enzima*

U ispitivanju OPTIMUM povišenja vrijednosti ALT-a 3 odnosno 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) zabilježena su u 17,3% odnosno 4,6% bolesnika liječenih ponesimodom, u usporedbi s 8,3% odnosno 2,5% onih koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg. Povišenja vrijednosti ALT-a 8 x GGN opažena su u 0,7% bolesnika liječenih ponesimodom te 2,1% onih koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg. Većina povišenja zabilježena je unutar 6 ili 12 mjeseci od početka liječenja. Razine ALT-a vratile su se u granice normale nakon prekida liječenja ponesimodom. U većini su se slučajeva povišenja vrijednosti ALT-a  $\geq 3$  x GGN povukla uz nastavak liječenja ponesimodom, dok su se u ostalim slučajevima povukla nakon prekida liječenja. U kliničkim se ispitivanjima primjena ponesimoda prekida ako je povišenje bilo veće od trostrukog, a bolesnik je pokazivao simptome povezane s jetrenom disfunkcijom.

### *Napadaji*

U ispitivanju OPTIMUM napadaji su prijavljeni u 1,4% bolesnika liječenih ponesimodom, u odnosu na 0,2% onih koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg. Nije poznato jesu li ti događaji bili povezani s učincima MS-a, ponesimodom ili kombinacijom navedenoga.

### *Učinci na disanje*

U bolesnika liječenih ponesimodom opažena su o dozi ovisna smanjenja forsiranog izdisajnog volumena u 1. sekundi (FEV<sub>1</sub>) (vidjeti dio 4.4). U ispitivanju OPTIMUM udio bolesnika kod kojih je opaženo smanjenje predviđene vrijednosti FEV<sub>1</sub> za više od 20% u odnosu na početnu vrijednost bio je veći u skupini liječenoj ponesimodom (19,4%) nego u onoj koja je primala teriflunomid u dozi od 14 mg (10,6%). Smanjenje predviđene vrijednosti FEV<sub>1</sub> od početka ispitivanja do 2. godine iznosilo je 8,3% u bolesnika liječenih ponesimodom te 4,4% u onih koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg. Čini se da su promjene vrijednosti FEV<sub>1</sub> i DL<sub>CO</sub> djelomično reverzibilne nakon prekida liječenja. U ispitivanju OPTIMUM 7 bolesnika prekinulo je liječenje ponesimodom zbog plućnih štetnih događaja (dispneje). Ponesimod se ispitivao u bolesnika s MS-om i blagom do umjerenom astmom ili kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću. Promjene vrijednosti FEV<sub>1</sub> bile su slične u ovoj podskupini i u podskupinama bolesnika bez plućnih poremećaja na početku ispitivanja.

### *Povišen krvni tlak*

U bolesnika koji su u ispitivanju OPTIMUM primali ponesimod zabilježeno je prosječno povišenje sistoličkog krvnog tlaka za 2,9 mmHg te dijastoličkog krvnog tlaka za 2,8 mmHg, dok je u bolesnika koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg zabilježeno prosječno povišenje za 2,8 mmHg odnosno 3,1 mmHg. Povišenje krvnog tlaka kod primjene ponesimoda prvi je put opaženo približno mjesec dana nakon početka primjene lijeka i održalo se s nastavkom liječenja. Vrijednosti krvnog tlaka nakon prekida liječenja ponesimodom ukazuju na reverzibilnost ovog učinka. Hipertenzija je prijavljena kao nuspojava u 10,1% bolesnika liječenih ponesimodom i 9,0% onih koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg.

### *Kožne novotvorine*

U bolesnika koji su u sklopu ispitivanja OPTIMUM primali ponesimod opažen je jedan slučaj zloćudnog melanoma i dva slučaja karcinoma bazalnih stanica (0,4%), dok je u onih koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg zabilježen jedan slučaj karcinoma bazalnih stanica (0,2%). Kod primjene drugih modulatora SIP receptora prijavljen je povećan rizik od kožnih zloćudnih bolesti.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

### Simptomi i znakovi

U bolesnika koji se predoziraju ponesimodom, naročito nakon početka ili ponovnog uvođenja liječenja, važno je pripaziti na znakove i simptome bradikardije te AV bloka, što može uključivati nadzor bolesnika kroz noć. Potrebno je redovito mjeriti bolesnikov puls i krvni tlak te provoditi snimanja EKG-a (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

### Liječenje

Ne postoji specifičan protulijek za ponesimod. Ni dijaliza ni zamjena plazme ne bi u značajnoj mjeri uklonile ponesimod iz tijela. Smanjenje srčane frekvencije uzrokovano ponesimodom može se liječiti atropinom.

U slučaju predoziranja potrebno je prekinuti primjenu ponesimoda i uvesti opće potporno liječenje dok se klinička toksičnost ne smanji ili ne povuče. Preporučuje se kontaktirati centar za kontrolu otrovanja radi dobivanja najnovijih preporuka za liječenje predoziranja.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA50

### Mehanizam djelovanja

Ponesimod je modulator receptora sfingozin-1-fosfata (S1P). Ponesimod se vezuje za receptor 1 sfingozin-1-fosfata, koji se nalazi na limfocitima.

Ponesimod onemogućuje izlazak limfocita iz limfnih čvorova i tako smanjuje broj limfocita u perifernoj krvi. Mehanizam kojim ponesimod ostvaruje terapijske učinke kod multiple skleroze mogao bi uključivati smanjenje migracije limfocita u središnji živčani sustav.

### Farmakodinamički učinci

#### *Imunološki sustav*

U zdravih dobrovoljaca ponesimod uzrokuje o dozi ovisno smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi nakon jedne doze od 5 mg naviše, pri čemu se najveće smanjenje bilježi 6 sati nakon primjene doze. To je smanjenje posljedica reverzibilne sekvencije limfocita u limfoidnim tkivima. Nakon primjene 7 dnevnih doza od 20 mg najveće smanjenje srednje vrijednosti apsolutnog broja limfocita bilo je na 26% početne vrijednosti (650 stanica/ $\mu$ l), a opaženo je 6 sati nakon primjene. Liječenje utječe i na broj B-stanica [CD19+], T-stanica [CD3+], pomoćničkih T-stanica [CD3+CD4+] i citotoksičnih T-stanica [CD3+CD8+] u perifernoj krvi, no ne utječe na prirodno ubilačke (eng. *natural killer*, NK) stanice. Pomoćničke T-stanice bile su osjetljivije na učinke ponesimoda od citotoksičnih T-stanica.

Farmakokinetičko/farmakodinamičko modeliranje pokazuje da se u > 90% zdravih ispitanika broj limfocita vratio u normalan raspon unutar tjedan dana nakon prekida liječenja. U programu razvoja lijeka broj limfocita u perifernoj krvi vratio se u normalan raspon unutar tjedan dana nakon prekida liječenja ponesimodom.

U ispitivanju OPTIMUM broj limfocita vratio se u normalan raspon u 94% bolesnika, a u njih 99% iznosio je više od  $0,8 \times 10^9$  stanica/l pri prvom planiranom posjetu radi praćenja (15. dan) nakon prekida liječenja ponesimodom.



### *Srčana frekvencija i srčani ritam*

Ponesimod uzrokuje prolazno i o dozi ovisno smanjenje srčane frekvencije i odgode u atrioventrikularnom provođenju nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4). Smanjenje srčane frekvencije doseglo je plato pri dozama od  $\geq 40$  mg, a incidencija bradiaritmijских događaja (AV bloka) bila je viša uz liječenje ponesimodom nego uz placebo. Navedeni učinak započinje unutar prvih sat vremena nakon primjene doze, a maksimalnu razinu doseže 2 - 4 sata nakon primjene. Srčana frekvencija u načelu se vraća na vrijednosti prije primjene doze 4 - 5 sati nakon primjene lijeka 1. dana, a učinak lijeka na srčanu frekvenciju smanjuje se s nastavkom liječenja, što ukazuje na razvoj tolerancije.

Uz postupno povećanje doze ponesimoda smanjenje srčane frekvencije sve je manje izraženo, pa tako nije opažen nijedan slučaj AV bloka drugog stupnja Mobitz tipa II ili višeg stupnja.

Smanjenje srčane frekvencije uzrokovano ponesimodom može se liječiti atropinom.

### *Učinak na QT/QTc interval i elektrofiziologiju srca*

U temeljitom ispitivanju učinaka suprat terapijskih doza od 40 mg i 100 mg ponesimoda u stanju dinamičke ravnoteže (doze 2 odnosno 5 puta veće od preporučene doze održavanja) na QT interval liječenje ponesimodom uzrokovalo je blago produljenje individualno korigiranog QT intervala (QTcI), pri čemu je gornja granica dvostranog intervala pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) od 90% iznosila 11,3 ms (40 mg) odnosno 14,0 ms (100 mg). Nije opažen dosljedan signal koji bi upućivao na povećanu incidenciju netipičnih vrijednosti QTcI intervala povezanih s liječenjem ponesimodom, ni u smislu apsolutnih vrijednosti ni u smislu promjene u odnosu na početnu vrijednost. Na temelju odnosa između koncentracije i učinka ne očekuje se klinički značajan učinak na QTc interval kod primjene terapijske doze od 20 mg (vidjeti dio 4.4).

### *Plućna funkcija*

U ispitanika liječenih ponesimodom opažena su o dozi ovisna smanjenja apsolutnog forsiranog izdisajnog volumena u 1 sekundi, koja su u tih ispitanika bila veća nego u onih koji su uzimali placebo (vidjeti dio 4.8).

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost ponesimoda ocjenjivala se u ispitivanju faze 3 pod nazivom OPTIMUM - multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju superiornosti s paralelnim skupinama, provedenom u bolesnika s relapsnim MS-om (RMS) koji su bili liječeni tijekom 108 tjedana. U ispitivanje su bili uključeni bolesnici koji su od nastupa bolesti imali relapsni tijekom MS-a (relapsno-remitirajući MS ili sekundarno progresivni MS sa superponiranim relapsima) i rezultat 0 - 5,5 prema proširenoj ljestvici za ocjenu stupnja onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) te koji su imali najmanje jedan relaps u prethodnih godinu dana ili dva relapsa u prethodne dvije godine odnosno koji su imali najmanje jednu gadolinijem naglašenu (Gd+) leziju na MR snimci mozga unutar prethodnih 6 mjeseci ili na početku ispitivanja.

Bolesnici su bili randomizirani za primanje ponesimoda ili teriflunomida u dozi od 14 mg jedanput na dan, uz početnu 14-dnevnu titraciju doze (vidjeti dio 4.2). Neurološke ocjene provodile su se svakih 12 tjedana kao i u slučaju sumnje na relaps. MR oslikavanje mozga provedeno je na početku ispitivanja te u 60. i 108. tjednu.

Primarna mjera ishoda u ovom ispitivanju bila je analizirana stopa relapsa od početka do završetka ispitivanja. Unaprijed specificirano hijerahijsko sekvencijsko testiranje uz raspodjelu pogreške tipa I na više hipoteza od interesa (engl. *fallback*) uključivalo je primarnu mjeru ishoda i sekundarne mjere ishoda: kumulativan broj objedinjenih pojedinačnih aktivnih lezija (koji se definirao kao nove Gd+ T1 lezije plus nove ili rastuće T2 lezije [bez dvostrukog računanja lezija]) od početka ispitivanja do 108. tjedna; vrijeme do 12-tjedne potvrđene akumulacije onesposobljenosti (engl. *confirmed disability accumulation*, CDA) od početka do završetka ispitivanja; i vrijeme do 24-tjednog CDA od početka do završetka ispitivanja. Pritom se 12-tjedni CDA definirao kao povećanje EDSS rezultata za najmanje 1,5 bodova u ispitanika kojima je početni EDSS bio 0 ili povećanje EDSS rezultata za

najmanje 1,0 bodova u ispitanika kojima je početni EDSS bio 1,0 - 5,0 odnosno povećanje EDSS rezultata za najmanje 0,5 bodova u ispitanika kojima je početni EDSS bio  $\geq 5,5$ , a koje je potvrđeno nakon 12 tjedana.

U ispitivanju OPTIMUM 1133 bolesnika bila su randomizirana za primanje ponesimoda (N=567) ili teriflunomida u dozi od 14 mg (N=566); ispitivanje je u skladu s planom ispitivanja dovršilo 86,4% bolesnika liječenih ponesimodom te 87,5% onih koji su primali teriflunomid u dozi od 14 mg. Početne demografske značajke i značajke bolesti u liječenim su skupinama bile ujednačene. Na početku je ispitivanja srednja vrijednost dobi bolesnika iznosila 37 godina (standardno odstupanje: 8,74), 97% ispitanika bili su bijelci, a njih 65% činile su žene. Srednja vrijednost trajanja bolesti iznosila je 7,6 godina, srednja vrijednost broja relapsa u prethodnih godinu dana bila je 1,3, a srednja vrijednost EDSS rezultata 2,6 bodova; 57% bolesnika nije prethodno primalo lijekove za MS koji modificiraju tijek bolesti. Na početku ispitivanja 40% bolesnika liječenih ponesimodom imalo je jednu ili više Gd+ T1 lezija na MR snimci mozga (srednja vrijednost: 1,9).

Rezultati su prikazani u Tablici 3. Analiza populacija bolesnika koji su imali različite početne razine aktivnosti bolesti, uključujući aktivnu i izrazito aktivnu bolest, pokazala je da je djelotvornost ponesimoda s obzirom na primarnu i sekundarne mjere ishoda bila dosljedna onoj zabilježenoj u cjelokupnoj populaciji.

**Tablica 3: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju OPTIMUM**

	<b>Ponesimod 20 mg</b>	<b>Teriflunomid 14 mg</b>
Klinička mjera ishoda	N=567	N=566
<b>Primarna mjera ishoda</b>		
Srednja vrijednost anualizirane stope relapsa <sup>a</sup>	0,202	0,290
Relativno smanjenje stope	30,5% (p=0,0003)* (95% CL: 15,2%; 43,0%)	
Bolesnici s najmanje jednim potvrđenim relapsom	29,3%	39,4%
<b>Sekundarne mjere ishoda</b>		
Potvrđena akumulacija onesposobljenosti (CDA) <sup>b</sup>	N=567	N=566
Bolesnici <sup>b</sup> s 12-tjednim CDA	10,8%	13,2%
Relativno smanjenje rizika <sup>c</sup>	17% (p=0,2939) (95% CL: -18%; 42%)	
Bolesnici <sup>b</sup> s 24-tjednim CDA	8,7%	10,5%
Relativno smanjenje rizika <sup>c</sup>	16% (p=0,3720) (95% CL: -24%; 43%)	
<b>MR mjere ishoda</b>		
Kumulativan broj objedinjenih pojedinačnih aktivnih lezija (CUAL)	N=539	N=536
Srednja vrijednost broja CUAL-a godišnje <sup>d</sup>	1,41	3,16
Relativno smanjenje	56% (p<0,0001)* (95% CL: 45,8%; 63,6%)	

Sve se analize temelje na cjelovitom skupu podataka za analizu, koji uključuje sve randomizirane bolesnike. „N“ označava broj bolesnika uključenih u pojedinu analizu mjera ishoda, prema liječenoj skupini.

- <sup>a</sup> Definirao se kao broj potvrđenih relapsa godišnje do završetka ispitivanja (negativan binomni regresijski model u kojem su kovarijate bile stratifikacijske varijable (EDSS  $\leq$  3,5 u odnosu na EDSS  $>$  3,5; lijekovi koji modificiraju tijek bolesti unutar 2 godine prije randomizacije [da/ne]) i broj relapsa u godini prije uključivanja u ispitivanje ( $\leq$  1,  $\geq$  2).
- <sup>b</sup> Na temelju vremena do prvog 12-tjednog/24-tjednog CDA do završetka ispitivanja (procjene prema Kaplan-Meieru u 108. tjednu)
- <sup>c</sup> Definira se kao vrijeme do 12-tjednog/24-tjednog CDA od početka do završetka ispitivanja (stratificiran Coxov model proporcionalnih hazarda; p-vrijednost temelji se na stratificiranom log-rang testu). Obje unaprijed planirane neizravne metode usporedbe pokazale su da je u odnosu na placebo ponesimod ostvario dosljedan klinički značajan učinak na vrijeme do prvog 12-tjednog CDA; neizravna usporedba prilagođena uparivanjem (engl. *matching-adjusted indirect comparison*, MAIC) pokazala je da je ponesimod smanjio 12-tjedni CDA za 40% u odnosu na placebo (omjer hazarda: 0,60 [95% CI: 0,34: 1,05]), dok je metaanaliza utemeljena na modelu (engl. *Model-Based Meta-Analysis*, MBMA) pokazala da je ponesimod smanjio rizik od 12-tjednog CDA za 39% u odnosu na placebo (omjer hazarda: 0,61 [95% CL: 0,47; 0,80]).
- <sup>d</sup> Definira se kao broj novih Gd+ T1 lezija plus broj novih ili rastućih T2 lezija [bez dvostrukog računanja lezija] godišnje od početka ispitivanja do 108. tjedna (negativan binomni regresijski model u kojem su kovarijate bile stratifikacijski faktori i prisutnost Gd+ T1 lezija (da/ne) na početku ispitivanja)
- \* statistički značajno prema unaprijed definiranoj strategiji testiranja za višestrukost; CL (engl. *confidence limits*): granice pouzdanosti

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ponvory u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje multiple skleroze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika ponesimoda slična je u zdravih ispitanika i ispitanika s multiplom sklerozom. Farmakokinetički profil ponesimoda pokazao je „nisku do umjerenu“ interindividualnu varijabilnost od približno 6% - 33% te „nisku“ intraindividualnu varijabilnost od približno 12% - 20%.

### Apsorpcija

Vrijeme do postizanja maksimalne plazmatske koncentracije ponesimoda iznosi 2 - 4 sata nakon primjene doze. Apsolutna bioraspodjelivost lijeka nakon peroralne primjene doze od 10 mg iznosi 83,8%.

### Utjecaj hrane

Hrana nema klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku ponesimoda te se on stoga može uzimati s hranom ili bez nje.

### Distribucija

Nakon intravenske primjene u zdravih ispitanika, volumen distribucije ponesimoda u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 160 l.

Ponesimod se u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi ( $>$  99%) i pretežno se (78,5%) distribuira u plazmatskoj frakciji pune krvi. Ispitivanja na životinjama pokazuju da ponesimod s lakoćom prolazi kroz krvno-moždanu barijeru.

### Biotransformacija

Ponesimod se opsežno metabolizira prije izlučivanja iz ljudskog tijela, premda je nepromijenjeni ponesimod glavni cirkulirajući spoj u plazmi. U ljudskoj su plazmi utvrđena i dva neaktivna cirkulirajuća metabolita, M12 i M13. M13 čini približno 20%, a M12 6% ukupne izloženosti povezane s lijekom. Nijedan od tih metabolita ne djeluje na S1P receptore pri koncentracijama koje se postižu primjenom terapijskih doza ponesimoda.

Ispitivanja *in vitro* na preparatima ljudske jetre pokazuju da se metabolizam ponesimoda odvija putem nekoliko različitih enzimskih sustava, uključujući više enzima citokroma P450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A i CYP4F12), UGT enzima (prvenstveno UGT1A1 i UGT2B7) i oksidacijskih enzima koji nisu iz sustava CYP450, pri čemu nijedan od tih enzima pojedinačno nema velik doprinos.

Istraživanja *in vitro* pokazuju da pri terapijskoj dozi od 20 mg jedanput na dan ponesimod i njegov metabolit M13 ne pokazuju klinički značajan potencijal za interakcije s drugim lijekovima u smislu djelovanja na CYP ili UGT enzime ili prijenosnike.

### Eliminacija

Nakon jednokratne intravenske primjene ukupan klirens ponesimoda iznosi 3.8 l/h. Poluvrijeme eliminacije lijeka nakon peroralne primjene iznosi približno 33 sata.

Nakon jednokratne peroralne primjene <sup>14</sup>C-ponesimoda 57 - 80% doze pronađeno je u fecesu (16% u obliku nepromijenjenog ponesimoda), a 10 - 18% doze u mokraći (bez nepromijenjenog ponesimoda).

### Linearnost

Nakon peroralne primjene ponesimoda  $C_{max}$  i AUC povećavali su se približno proporcionalno dozi unutar ispitivanog raspona doza (1 - 75 mg). Razine u stanju dinamičke ravnoteže približno su 2,0 - 2,6 puta više od onih opaženih nakon primjene samo jedne doze, a postižu se nakon 4 dana primjene doze održavanja ponesimoda.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. U odraslih ispitanika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije (procijenjeni klirens kreatinina (CrCl) utvrđen Cockcroft-Gaultovom formulom od 30 - 59 ml/min za umjereno odnosno <30 ml/min za teško oštećenje) nisu opažene značajne promjene  $C_{max}$  i AUC-a ponesimoda u odnosu na ispitanike s normalnom bubrežnom funkcijom (CrCl > 90 ml/min). Nije se ispitivao učinak dijalize na farmakokinetiku ponesimoda. Budući da se ponesimod u velikoj mjeri vezuje za proteine u plazmi (više od 99%), ne očekuje se da će dijaliza promijeniti koncentracije ukupnog i nevezanog ponesimoda te na temelju tih razmatranja nisu predviđene prilagodbe doze.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U odraslih ispitanika koji nemaju MS, a imaju blago, umjereno ili teško oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A, B odnosno C, N=8 za svaku kategoriju), AUC<sub>0-∞</sub> ponesimoda povećao se za 1,3, 2,0 odnosno 3,1 puta u odnosu na vrijednosti opažene u zdravih ispitanika. Na temelju populacijske farmakokinetičke ocjene veće skupine ispitanika (N=1245), uključujući 55 ispitanika s MS-om i blagim oštećenjem jetrene funkcije (klasificirano prema kriterijima Radne skupine za disfunkciju organa Nacionalnog instituta za rak), procijenjeno je povećanje AUC<sub>0-∞</sub> ponesimoda za 1,1 put u usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom.

Ponesimod je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije zbog mogućeg većeg rizika od nuspojava.

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A).

#### *Dob*

Rezultati populacijske farmakokinetičke analize pokazali su da dob (raspon: 17 - 65 godina) nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku ponesimoda. Ponesimod se nije ispitivao u starijoj populaciji (> 65 godina).

### *Spol*

Spol nema klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku ponesimoda.

### *Rasa*

Nisu opažene klinički važne razlike u farmakokinetici lijeka između Japanaca i bijelaca odnosno ispitanika crne i bijele rase.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nakon 4 tjedna primjene ponesimoda u miševa, štakora i pasa opaženi su prolazna adaptivna plućna histiocitoza i povećanje težine pluća, no ti su se učinci povukli ili su bili manje izraženi nakon 13 - 52 tjedna primjene. Razine pri kojima nisu opaženi štetni učinci (engl. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) u smislu plućnih nalaza utvrđene su u 4-tjednim ispitivanjima toksičnosti na štakorima i psima i bile su povezane s vrijednostima  $C_{max}$  i  $AUC_{0-24}$  koje su bile slične ili manje od razina sistemske izloženosti u ljudi koje se postižu primjenom preporučene doze za ljude od 20 mg na dan.

Kod pasa su lezije arterija opažene u srcu bile posljedica hemodinamičkih promjena. Poznato je da su psi naročito osjetljivi na hemodinamičke promjene u srcu, pa bi s njima povezana toksičnost mogla biti specifična za tu vrstu i ne mora ukazivati na rizik za ljude. U usporedbi s razinama sistemske izloženosti koje se postižu primjenom preporučene doze od 20 mg na dan u ljudi, NOAEL u pasa bio je 4,3 odnosno 6,2 puta veći od razina sistemske izloženosti u ljudi na temelju vrijednosti  $AUC_{0-24}$  odnosno  $C_{max}$ .

### Genotoksičnost i kancerogenost

Ponesimod nije pokazao genotoksičan potencijal *in vitro* ni *in vivo*.

Provedena su ispitivanja kancerogenosti peroralne primjene ponesimoda u miševa i štakora u trajanju do 2 godine. U štakora nisu opažene nikakve neoplastične lezije pri primjeni doza u rasponu do najviše ispitivane doze, kojom se postiže plazmatska izloženost ponesimodu ( $AUC$ ) 18,7 puta veća od one zabilježene kod primjene preporučene doze od 20 mg u ljudi. U miševa je ponesimod povećao ukupnu incidenciju hemangiosarkoma i hemangioma u svih mužjaka kojima se primjenjivao te u ženki koje su primale visoke doze lijeka. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi učinci (NOEL) u smislu kancerogenosti odgovara najnižoj ispitivanoj dozi u ženki, kojom se postiže  $AUC_{0-24}$  2,4 puta veći od razine sistemske izloženosti koja se postiže preporučenom dozom od 20 mg u ljudi.

### Plodnost i reproduktivna toksičnost

Ponesimod nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki štakora pri plazmatskoj izloženosti ( $AUC$ ) do približno 18 (mužjaci) odnosno 31 put (ženke) većoj od one koja se postiže primjenom preporučene doze od 20 mg na dan u ljudi.

Kad se ponesimod peroralno primjenjivao skotnim ženkama štakora tijekom razdoblja organogeneze, preživljenje, rast i morfološki razvoj zametka i ploda bili su teško narušeni. Opaženi su i teratogeni učinci, uz ozbiljne skeletne i visceralne abnormalnosti. Kad se ponesimod peroralno primjenjivao skotnim ženkama kunića tijekom razdoblja organogeneze, opaženo je blago povećanje stope gubitka ploda nakon implantacije te (visceralnih i skeletnih) nalaza kod ploda. Plazmatska izloženost ( $AUC$ ) u štakora i kunića pri dozi kojom se postiže NOAEL (1 mg/kg na dan kod obje vrste) manja je od one koja se postiže u ljudi primjenom preporučene doze od 20 mg na dan.

Kad se ponesimod peroralno primjenjivao ženkama štakora tijekom cijelog razdoblja skotnosti i laktacije, opaženi su smanjeno preživljenje mladunaca i smanjen prirast tjelesne težine, kao i odgođeno spolno sazrijevanje pri primjeni najviše ispitivane doze. Kod ženki F1 generacije opažena je smanjena plodnost. Vrijednost  $AUC_{0-24}$  pri primjeni doze od 10 mg/kg na dan (NOAEL) 1,2 - 1,5 puta je veća od razine koja se postiže u ljudi primjenom preporučene doze od 20 mg na dan. Ponesimod je bio prisutan u plazmi mladunaca F1 generacije, što ukazuje na njihovo izlaganje putem mlijeka ženki u laktaciji.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena  
laktoza hidrat  
magnezijev stearat  
celuloza, mikrokristalična  
povidon K30  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
natrijev laurilsulfat

#### Ovojnica tablete

hipromeloza 2910  
laktoza hidrat  
makrogol 3350  
titanijev dioksid  
triacetin

#### *Ponvory 3 mg filmom obložene tablete*

željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)

#### *Ponvory 4 mg filmom obložene tablete*

željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, crni (E172)

#### *Ponvory 5 mg filmom obložene tablete*

željezov oksid, crni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)

#### *Ponvory 7 mg filmom obložene tablete*

željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)

#### *Ponvory 8 mg filmom obložene tablete*

željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, crni (E172)

#### *Ponvory 9 mg filmom obložene tablete*

željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, crni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)

#### *Ponvory 10 mg filmom obložene tablete*

željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)

#### *Ponvory 20 mg filmom obložene tablete*

željezov oksid, žuti (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

4 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Al/Al blister sa sredstvom za sušenje sastoji se od laminiranog aluminijskog hladno oblikovanog filma s ugrađenim sredstvom za sušenje i laminiranog aluminijskog potisnog pokrovnog filma.

### Pakiranje za uvođenje liječenja

Jedno blister pakiranje s 14 filmom obloženih tableta za 2 tjedna liječenja sadrži:

2 filmom obložene tablete od 2 mg  
2 filmom obložene tablete od 3 mg  
2 filmom obložene tablete od 4 mg  
1 filmom obloženu tabletu od 5 mg  
1 filmom obloženu tabletu od 6 mg  
1 filmom obloženu tabletu od 7 mg  
1 filmom obloženu tabletu od 8 mg  
1 filmom obloženu tabletu od 9 mg  
3 filmom obložene tablete od 10 mg

### Ponvory 20 mg filmom obložene tablete (pakiranje za terapiju održavanja)

Pakiranje s 28 filmom obloženih tableta ili višestruko pakiranja koje sadrži 84 (3 pakiranja s 28) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 19. svibanj 2021.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**



**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Ponvory na tržište u pojedinoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući komunikacijske medije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je lijek Ponvory stavljen u promet svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati Ponvory dobiju paket s informacijama za zdravstvene radnike, koji sadrži sljedeće:

- informacije o tome gdje mogu pronaći najnoviji sažetak opisa svojstava lijeka za Ponvory
- Kontrolni popis za zdravstvene radnike
- Vodič za bolesnike/njegovatelje
- Podsjetnik za bolesnice o trudnoći

## Kontrolni popis za zdravstvene radnike

Kontrolni popis za zdravstvene radnike mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Postupno povećanje doze na početku liječenja:
  - Liječenje započinje 1. dana peroralnom primjenom jedne tablete od 2 mg jedanput na dan, a doza se zatim povećava prema 14-dnevnom rasporedu titracije navedenom u sljedećoj tablici:

Dan titracije	Dnevna doza
1. i 2. dan	2 mg
3. i 4. dan	3 mg
5. i 6. dan	4 mg
7. dan	5 mg
8. dan	6 mg
9. dan	7 mg
10. dan	8 mg
11. dan	9 mg
12., 13. i 14. dan	10 mg

Nakon dovršetka titracije doze preporučena doza održavanja lijeka Ponvory je jedna tableta od 20 mg, primijenjena peroralno jedanput na dan.

- Ponovno uvođenje liječenja nakon privremenog prekida primjene tijekom razdoblja titracije doze ili razdoblja održavanja:
  - Ako bolesnik propusti manje od 4 uzastopne doze, liječenje se nastavlja primjenom prve propuštene doze.
  - Ako bolesnik propusti 4 ili više uzastopnih doza, liječenje ponovno započinje s 1. danom (2 mg) titracijskog režima (novo pakiranje za uvođenje liječenja).Ako bolesnik propusti 4 ili više uzastopnih doza lijeka Ponvory tijekom razdoblja titracije ili održavanja, preporučuje se jednako praćenje nakon primjene prve doze kao i kod uvođenja liječenja.
- Obvezni zahtjevi prije početka liječenja:

### Prije prve doze lijeka Ponvory

- Napraviti elektrokardiogram (EKG) da bi se utvrdilo je li potrebno praćenje nakon primjene prve doze. U bolesnika s određenim otprije postojećim stanjima preporučuje se praćenje nakon primjene prve doze (vidjeti u nastavku).
- Ocijeniti nalaze kompletne krvne slike (KKS) i diferencijalne krvne slike (uključujući broj limfocita) učinjene unutar 6 mjeseci prije početka liječenja ili nakon prekida prethodne terapije.
- Napraviti testove jetrene funkcije (transaminaze, bilirubin) unutar 6 mjeseci prije početka liječenja.
- Prije početka liječenja provesti pregled očne pozadine, uključujući makulu. Liječenje lijekom Ponvory ne smije se uvesti u bolesnika s makularnim edemom sve dok se on ne povuče.
- Žene reproduktivne dobi moraju prije početka liječenja imati negativan nalaz testa na trudnoću.
- Bolesnike za koje zdravstveni radnici nisu potvrdili da su preboljeli varičele ili kod kojih nije dokumentiran dovršetak ciklusa cijepljenja protiv virusa *varicella zoster* (VZV) treba prije početka liječenja testirati na protutijela na VZV. U slučaju negativnog nalaza preporučuje se cijepljenje protiv VZV-a najmanje 4 tjedna prije početka liječenja lijekom Ponvory da bi cjepivo moglo ostvariti puni učinak.
- Uvođenje liječenja lijekom Ponvory treba odgoditi u bolesnika s teškom aktivnom infekcijom sve do njezina povlačenja.

- Ocijeniti trenutne ili prethodne terapije. Ako bolesnik trenutno uzima ili je prethodno uzimao antineoplastike, imunosupresive ili imunomodulatore, potrebno je prije početka liječenja razmotriti moguće nehotične aditivne učinke na imunološki sustav.
- Utvrditi uzima li bolesnik lijekove koji bi mogli usporiti srčanu frekvenciju ili atrioventrikularno provođenje.

#### Praćenje nakon primjene prve doze

- Preporučuje se u bolesnika sa sinusnom bradikardijom (srčana frekvencija manja od 55 otkucaja u minuti), AV blokom prvog ili drugog stupnja (Mobitz tipa I) ili infarktom miokarda u anamnezi, kao i u onih sa zatajenjem srca koje je nastupilo više od 6 mjeseci prije uvođenja liječenja i kojima je stanje stabilno.
- Bolesnike treba nadzirati 4 sata nakon primjene prve doze zbog mogućih znakova i simptoma bradikardije, pri čemu treba najmanje jednom u sat vremena izmjeriti bolesnikov puls i krvni tlak.
- Na kraju 4-satnog razdoblja promatranja treba napraviti EKG.
- Praćenje treba produljiti do povlačenja stanja:
  - ako srčana frekvencija 4 sata nakon primjene doze iznosi  $< 45$  otkucaja u minuti
  - ako je srčana frekvencija 4 sata nakon primjene doze na najnižoj razini nakon primjene lijeka, ili
  - ako EKG 4 sata nakon primjene doze ukazuje na novonastali AV blok drugog ili višeg stupnja
- Ako je potrebno farmakološko liječenje, bolesnika treba nastaviti nadzirati kroz noć te ponoviti 4-satno praćenje i nakon primjene druge doze.
- Prije uvođenja lijeka Ponvory u sljedećih bolesnika treba se savjetovati s kardiologom da bi se utvrdili ukupan omjer koristi i rizika te najprikladnija strategija praćenja:
  - u bolesnika kojima je QT interval značajno produljen (QTc interval  $> 500$  ms) ili koji se već liječe lijekovima koji produljuju QT interval i poznato je da imaju aritmogena svojstva (rizik od razvoja *torsades de pointes*)
  - u bolesnika s undulacijom/fibrilacijom atrijske ili aritmijama koji se liječe antiaritmikima skupine Ia (npr. kinidinom, prokainamidom) ili skupine III (npr. amiodaronom, sotalolom)
  - u bolesnika s nestabilnom ishemijskom bolešću srca, dekompenziranim zatajenjem srca koje je nastupilo više od 6 mjeseci prije početka liječenja, srčanim zastojem u anamnezi, cerebrovaskularnom bolešću (TIA, moždani udar više od 6 mjeseci prije početka liječenja) i nekontroliranom hipertenzijom. Budući da ti bolesnici možda neće dobro podnijeti značajnu bradikardiju, u njih se liječenje ne preporučuje.
  - u bolesnika s AV blokom drugog stupnja Mobitz tipa II ili AV blokom višeg stupnja, sindromom bolesnog sinusa ili sinoatrijskim blokom
  - u bolesnika s rekurentnom sinkopom ili simptomatskom bradikardijom u anamnezi
  - u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji smanjuju srčanu frekvenciju (npr. beta-blokatore, nedihidropiridinske blokatore kalcijevih kanala [diltiazem i verapamil] te druge lijekove koji mogu smanjiti srčanu frekvenciju, kao što je digoksin). U tih bolesnika treba razmotriti potrebu za prelaskom na lijekove koji ne smanjuju srčanu frekvenciju. Istodobna primjena tih lijekova tijekom uvođenja lijeka Ponvory može biti povezana s teškom bradikardijom i srčanim blokom.
- Ponvory je kontraindiciran u sljedećih bolesnika:
  - bolesnika preosjetljivih na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari
  - bolesnika s imunodeficijencijom
  - bolesnika koji su u prethodnih 6 mjeseci imali infarkt miokarda, nestabilnu anginu, moždani udar, tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), dekompenzirano zatajenje srca koje je zahtijevalo hospitalizaciju ili zatajenje srca NYHA (*New York Heart Association*) stupnja III/IV

- bolesnika s AV blokom drugog stupnja Mobitz tipa II, AV blokom trećeg stupnja ili sindromom bolesnog sinusa, osim u slučajevima kad je bolesniku ugrađen srčani elektrostimulator
  - bolesnika s teškim aktivnim infekcijama i bolesnika s aktivnim kroničnim infekcijama
  - bolesnika s aktivnim zloćudnim bolestima
  - bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B odnosno C)
  - trudnica i žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju
- Ponvory smanjuje broj limfocita u perifernoj krvi. U svih bolesnika treba prije početka liječenja ocijeniti nalaze KKS-a i diferencijalne krvne slike (uključujući broj limfocita) učinjene unutar 6 mjeseci prije početka liječenja ili nakon prekida prethodne terapije. Preporučuje se i periodično ocjenjivati KKS tijekom liječenja. Ako se potvrdi apsolutni broj limfocita  $< 0,2 \times 10^9/l$ , liječenje lijekom Ponvory treba privremeno prekinuti dok se vrijednosti limfocita ne vrate na  $> 0,8 \times 10^9/l$ , u kom se trenutku može razmotriti ponovno uvođenje lijeka Ponvory.
  - Ponvory ima imunosupresijski učinak koji bolesnike čini podložnima infekcijama, uključujući oportunističke infekcije koje mogu biti smrtonosne, a može i povećati rizik od razvoja zloćudnih bolesti, naročito kožnih. Potrebno je pomno nadzirati bolesnike, osobito one s istodobnim bolestima ili poznatim faktorima rizika, kao što je prethodna imunosupresijska terapija. Prekid liječenja u bolesnika s povećanim rizikom od infekcija ili zloćudnih bolesti treba razmotriti na razini pojedinačnih bolesnika.
    - Uvođenje liječenja lijekom Ponvory treba odgoditi u bolesnika s teškom aktivnom infekcijom sve do njezina povlačenja. Treba razmotriti privremeni prekid liječenja dok je prisutna teška infekcija. Kod istodobne primjene antineoplastika, imunomodulatora ili imunosupresiva potreban je oprez zbog rizika od aditivnih učinaka na imunološki sustav, također za bolesnike s anamnezom prethodne primjene. Iz istog razloga odluku o dugotrajnom istodobnom liječenju kortikosteroidima treba donijeti nakon pažljivog razmatranja, a potrebno je razmotriti poluvijek i način djelovanja lijekova s produljenim imunološkim učincima pri prelasku s liječenja tim lijekovima.
    - Preporučuje se oprez zbog mogućeg razvoja kožnih zloćudnih bolesti. Bolesnike treba upozoriti da se ne izlažu sunčevoj svjetlosti i UV svjetlosti bez zaštite. Bolesnici ne smiju istodobno primati fototerapiju UVB zračenjem ili fotokemoterapiju psoralenom i UVA zračenjem (PUVA). Bolesnike s otprije postojećim kožnim poremećajima i one s novonastalim ili promijenjenim kožnim lezijama treba uputiti dermatologu, koji će odrediti odgovarajuće praćenje.
  - Bolesnike treba uputiti da liječniku koji im je propisao lijek odmah prijave znakove i simptome infekcija tijekom liječenja i do tjedan dana nakon zadnje doze lijeka Ponvory. Liječnici bi trebali budno pratiti znakove i simptome infekcije.
    - Ako se sumnja na kriptokokni meningitis, primjenu lijeka Ponvory treba privremeno prekinuti dok se ne isključi kriptokokna infekcija. U slučaju dijagnoze kriptokoknog meningitisa treba uvesti odgovarajuće liječenje.

U bolesnika liječenih drugim modulatorima receptora sfingozin-1-fosfata (S1P) prijavljeni su slučajevi smrtonosnog kriptokoknog meningitisa i diseminiranih kriptokoknih infekcija.

- Liječnici trebaju pripaziti na kliničke znakove i simptome ili nalaze oslikavanja magnetskom rezonancijom (MR) koji ukazuju na progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju (PML), oportunističku virusnu infekciju mozga koju uzrokuje John Cunningham poliomavirus. Posumnja li se na PML, primjenu lijeka Ponvory treba privremeno prekinuti dok se PML ne isključi. Ako se PML potvrdi, liječenje lijekom Ponvory treba trajno obustaviti.

Slučajevi PML-a prijavljeni su u bolesnika liječenih drugim modulatorima S1P receptora i drugim lijekovima za multiplu sklerozu (MS).

- Primjena živih atenuiranih cjepiva može biti povezana s rizikom od infekcije i stoga je treba izbjegavati tijekom liječenja lijekom Ponvory i još tjedan dana nakon njegova završetka. Ako je potrebno cijepljenje živim atenuiranim cjepivom, liječenje lijekom Ponvory treba privremeno prekinuti od tjedan dana prije do 4 tjedna nakon planiranog cijepljenja.
- U svih se bolesnika preporučuje provesti oftalmološki pregled očne pozadine, uključujući makulu:
  - prije početka liječenja lijekom Ponvory
  - u bilo kojem trenutku tijekom liječenja lijekom Ponvory ako bolesnik prijavi promjenu vida. Liječenje ponesimodom ne smije se uvesti u bolesnika s makularnim edemom sve dok se on ne povuče. Bolesnike kod kojih se jave vidni simptomi makularnog edema treba ocijeniti; ako se makularni edem potvrdi, liječenje lijekom Ponvory treba prekinuti. Nakon povlačenja makularnog edema, a prije nastavka liječenja treba razmotriti potencijalne koristi i rizike lijeka Ponvory.
  - U bolesnika s uveitisom ili šećernom bolešću u anamnezi treba redovito provoditi preglede očne pozadine, uključujući makulu, prije uvođenja lijeka Ponvory te kontrolne preglede tijekom liječenja.
- Ponvory je kontraindiciran u trudnica i žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju.
  - Žene reproduktivne dobi moraju prije početka liječenja imati negativan nalaz testa na trudnoću, koji se mora ponavljati u odgovarajućim intervalima tijekom liječenja.
  - Prije započinjanja liječenja i tijekom liječenja lijekom Ponvory treatment, žene reproduktivne dobi treba upoznati s mogućim ozbiljnim rizikom za plod tijekom liječenja lijekom Ponvory uz pomoć podsjetnika za bolesnice o trudnoći.
  - Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Ponvory i još najmanje tjedan dana nakon njegova završetka.
  - Liječenje lijekom Ponvory mora se prekinuti najmanje tjedan dana prije pokušaja začeća.
  - Nakon prekida liječenja lijekom Ponvory zbog trudnoće ili pokušaja začeća može doći do ponovne aktivacije bolesti.
  - Ako žena zatrudni tijekom liječenja, primjena lijeka Ponvory mora se odmah prekinuti. Bolesnici treba dati medicinske savjete u svezi s rizikom od štetnih učinaka na plod povezanih s liječenjem lijekom Ponvory te provoditi kontrolne preglede.
  - Ponvory se ne smije koristiti tijekom dojenja.
  - Pozivaju se liječnici da trudne bolesnice prijave u Sustav za pojačano praćenje ishoda trudnoće (engl. *Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring*, POEM) kod liječenja lijekom Ponvory, u koji se trudnice mogu upisati i same.
- U bolesnika koji uzimaju Ponvory može doći do porasta vrijednosti transaminaza i bilirubina. Prije početka liječenja treba ocijeniti nalaze testa jetrene funkcije provedenog unutar prethodnih 6 mjeseci. Bolesnike u kojih se tijekom liječenja lijekom Ponvory razvijaju simptomi koji ukazuju na jetrenu disfunkciju treba nadzirati zbog moguće hepatotoksičnosti, a liječenje treba prekinuti ako se potvrdi značajno oštećenje jetre (npr. vrijednosti alanin aminotransferaze [ALT] više od 3 puta iznad gornje granice normale [GGN] i ukupni bilirubin više od 2 x GGN).
- Ponvory može narušiti plućnu funkciju. Tijekom liječenja lijekom Ponvory treba provesti spirometrijsku ocjenu dišne funkcije kad je to klinički indicirano.
- Tijekom liječenja lijekom Ponvory potrebno je redovito kontrolirati krvni tlak.

- U bolesnika liječenih lijekom Ponvory prijavljeni su napadaji. Liječnici trebaju pripaziti na napadaje, naročito u bolesnika koji imaju napadaje u osobnoj anamnezi ili epilepsiju u obiteljskoj anamnezi.
- U bolesnika koji su primali modulator S1P receptora prijavljeni su rijetki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Ako se u bolesnika liječenog lijekom Ponvory razviju neočekivani neurološki ili psihijatrijski znakovi ili simptomi, odnosno znakovi ili simptomi koji ukazuju na povećanje intrakranijalnog tlaka ili ubrzano pogoršanje neurološkog statusa, liječnik treba odmah zakazati sveobuhvatan fizikalni i neurološki pregled i razmotriti MR oslikavanje. Simptomi PRES-a obično su reverzibilni, no mogu se razviti u ishemijski moždani udar ili moždano krvarenje. Kašnjenje s postavljanjem dijagnoze i uvođenjem liječenja može dovesti do trajnih neuroloških posljedica. Ako se sumnja na PRES, liječenje lijekom Ponvory treba trajno obustaviti.

### Vodič za bolesnike/njegovatelje

Vodič za bolesnike/njegovatelje mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Objašnjenje što je Ponvory i kako djeluje.
- Objašnjenje što je multipla skleroza.
- Bolesnici moraju temeljito pročitati uputu o lijeku prije početka liječenja i sačuvati je za slučaj da im zatreba i tijekom liječenja.
- Prije nego što prime prvu dozu lijeka Ponvory bolesnici moraju napraviti EKG kako bi se utvrdilo je li potrebno praćenje nakon primjene prve doze. EKG se također mora napraviti prije ponovnog uvođenja liječenja prilikom propuštanja 4 ili više uzastopnih doza.
- Kad započnu liječenje lijekom Ponvory, bolesnici trebaju koristiti pakiranje za uvođenje liječenja i slijediti 14-dnevni raspored titracije.
- Bolesnici moraju liječniku koji im je propisao lijek odmah prijaviti bilo koje znakove i simptome koji ukazuju na usporenu srčanu frekvenciju (npr. omaglicu, vrtoglavicu, mučninu i palpitacije) nakon primjene prve doze lijeka Ponvory.
- Bolesnici se moraju obratiti liječniku koji im je propisao Ponvory u slučaju privremenog prekida liječenja (tj. propuštanja 4 ili više uzastopnih doza). Bolesnici ne smiju nastaviti liječenje lijekom Ponvory bez prethodnog savjetovanja s liječnikom, jer će pri ponovnom uvođenju liječenja možda morati koristiti novo pakiranje za uvođenje liječenja.
- Bolesnici bi trebali imati nedavno napravljene (npr. unutar 6 mjeseci ili nakon prekida primjene prethodnog liječenja) krvne pretrage krvnih stanica prije primanja prve doze lijeka Ponvory.
- Bolesnike koji nisu bili zaraženi virusom *varicella zoster* (koji uzrokuje vodene kozice) ili koji prethodno nisu bili cijepljeni protiv tog virusa potrebno je testirati i po potrebi preporučuje se provesti cijepljenje najmanje 4 tjedna prije početka liječenja lijekom Ponvory.
- Bolesnici moraju liječniku koji im je propisao lijek odmah prijaviti znakove i simptome infekcije tijekom liječenja lijekom Ponvory i do tjedan dana nakon njegova završetka.
- Prije uvođenja liječenja potrebno je provjeriti bolesnikov vid; bolesnici moraju liječniku koji im je propisao lijek odmah prijaviti znakove i simptome poremećaja vida tijekom liječenja lijekom Ponvory i do tjedan dana nakon zadnje doze lijeka Ponvory.
- Ponvory se ne smije primjenjivati u trudnica ni žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju. Žene reproduktivne dobi:
  - liječnik koji im je propisao lijek mora prije početka liječenja upoznati s rizikom od štetnih učinaka na plod povezanih s liječenjem lijekom Ponvory, o čemu trebaju redovito razgovarati i tijekom liječenja
  - moraju imati negativan nalaz testa na trudnoću prije početka liječenja lijekom Ponvory
  - moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Ponvory i još najmanje tjedan dana nakon završetka liječenja lijekom Ponvory. Bolesnicama se savjetuje da se obrate za savjet svom liječniku vezano uz pouzdane metode kontracepcije.
  - liječnik koji im je propisao lijek mora upozoriti da tijekom prekida liječenja lijekom Ponvory zbog trudnoće ili pokušaja začeća može doći do ponovne aktivacije bolesti

- moraju liječniku koji im je propisao lijek odmah prijaviti trudnoću (planiranu ili neplaniranu) koja nastupi tijekom liječenja lijekom Ponvory ili do tjedan dana nakon njegova završetka
- moraju odmah prestati primjenjivati Ponvory ako zatrudne tijekom liječenja
- ne smiju koristiti Ponvory tijekom dojenja

Dodatne informacije i smjernice vezane uz kontracepciju, trudnoću i dojenje mogu se pronaći u podsjetniku za bolesnice o trudnoći.

- Prije početka liječenja treba provesti testove jetrene funkcije; bolesnici moraju liječniku koji im je propisao lijek odmah prijaviti bilo koje znakove ili simptome koji ukazuju na jetrenu disfunkciju (npr. mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, umor, gubitak teka, žutu boju kože ili bjeloočnica, tamnu mokraću).
- Bolesnici moraju liječniku koji im je propisao lijek odmah prijaviti bilo koje znakove ili simptome povezane s razvojem novih ili pogoršanjem postojećih dišnih tegoba (npr. nedostatak zraka).
- Tijekom liječenja lijekom Ponvory potrebno je redovito pratiti krvni tlak.
- U bolesnika liječenih lijekom Ponvory prijavljeni su slučajevi raka kože. Bolesnici trebaju ograničiti izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zrakama, primjerice nošenjem zaštitne odjeće i redovitim nanošenjem kreme za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom. Bolesnici moraju liječniku koji im je propisao lijek odmah prijaviti ako se pojave bilo kakvi čvorići na koži (npr. čvorići sjajnog ili bisernog izgleda), mrlje ili otvorene rane koje ne cijele tjednima. Simptomi raka kože mogu uključivati neuobičajen rast ili promjene kožnog tkiva (npr. neuobičajene madeže) kod kojih tijekom vremena dolazi do promjene boje, oblika ili veličine.
- Bolesnici moraju liječniku koji im je propisao lijek reći ako imaju epilepsiju u osobnoj ili obiteljskoj povijesti bolesti.
- Bolesnici moraju liječniku koji im je propisao lijek odmah prijaviti bilo koje znakove i simptome koji ukazuju na PRES (tj. iznenadnu jaku glavobolju, iznenadnu smetenost, iznenadan gubitak vida ili druge promjene vida, napadaj).

### **Podsjetnik za bolesnice o trudnoći**

Podsjetnik o trudnoći namijenjen ženama reproduktivne dobi mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Ponvory je kontraindiciran u trudnica i žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju.
- Liječnik koji propisuje lijek savjetovat će bolesnicu o štetnim učincima lijeka Ponvory na plod i potrebnim mjerama za minimizaciju tog rizika prije početka liječenja i redovito nakon toga.
- Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Ponvory i još najmanje tjedan dana nakon završetka liječenja lijekom Ponvory. Bolesnicama se savjetuje da se obrate za savjet svom liječniku vezano uz pouzdane metode kontracepcije.
- Prije početka liječenja lijekom Ponvory mora se provesti test na trudnoću, a liječnik koji propisuje lijek mora potvrditi da je nalaz testa negativan. Test na trudnoću mora se ponavljati u odgovarajućim intervalima tijekom liječenja.
- Ako žena zatrudni, posumnja da je trudna ili odluči zatrudnjeti, liječenje lijekom Ponvory mora se odmah prekinuti, a bolesnici dati medicinski savjet u svezi s rizikom od štetnih učinaka na plod. Treba provoditi kontrolne preglede. Bolesnice moraju odmah prijaviti liječniku koji im je propisao lijek svaku trudnoću (planiranu ili neplaniranu) koja se dogodi tijekom liječenja lijekom Ponvory ili do 1 tjedna nakon liječenja lijekom Ponvory.
- Liječenje lijekom Ponvory mora se prekinuti najmanje tjedan dana prije pokušaja začeća.
- Nakon prekida liječenja lijekom Ponvory zbog trudnoće ili pokušaja začeća može doći do ponovne aktivacije bolesti.
- Ženama izloženima lijeku Ponvory tijekom trudnoće preporučuje se prijava u Sustav za pojačano praćenje ishoda trudnoće (engl. *Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring*, POEM) kod liječenja lijekom Ponvory u kojem se prate ishodi trudnoće.
- Ponvory se ne smije koristiti tijekom dojenja.



**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### KUTIJA - PAKIRANJE ZA UVOĐENJE LIJEČENJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

Ponvory 2 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 3 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 4 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 5 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 6 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 7 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 8 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 9 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 10 mg filmom obložene tablete  
ponesimod

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta od 2 mg sadrži 2 mg ponesimoda

Jedna filmom obložena tableta od 3 mg sadrži 3 mg ponesimoda

Jedna filmom obložena tableta od 4 mg sadrži 4 mg ponesimoda

Jedna filmom obložena tableta od 5 mg sadrži 5 mg ponesimoda

Jedna filmom obložena tableta od 6 mg sadrži 6 mg ponesimoda

Jedna filmom obložena tableta od 7 mg sadrži 7 mg ponesimoda

Jedna filmom obložena tableta od 8 mg sadrži 8 mg ponesimoda

Jedna filmom obložena tableta od 9 mg sadrži 9 mg ponesimoda ili

Jedna filmom obložena tableta od 10 mg sadrži 10 mg ponesimoda

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Pakiranje za uvođenje liječenja

14 filmom obloženih tableta

Jedno pakiranje s 14 filmom obloženih tableta za 2 tjedna liječenja sadrži:

2 filmom obložene tablete lijeka Ponvory od 2 mg

2 filmom obložene tablete lijeka Ponvory od 3 mg

2 filmom obložene tablete lijeka Ponvory od 4 mg  
1 filmom obloženu tabletu lijeka Ponvory od 5 mg  
1 filmom obloženu tabletu lijeka Ponvory od 6 mg  
1 filmom obloženu tabletu lijeka Ponvory od 7 mg  
1 filmom obloženu tabletu lijeka Ponvory od 8 mg  
1 filmom obloženu tabletu lijeka Ponvory od 9 mg  
3 filmom obložene tablete lijeka Ponvory od 10 mg

#### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

#### **6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

#### **7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

#### **8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

#### **9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

#### **10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

#### **11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

#### **12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1550/001

#### **13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

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

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

### VANJSKI OVITAK - PAKIRANJE ZA UVOĐENJE LIJEČENJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

Ponvory 2 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 3 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 4 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 5 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 6 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 7 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 8 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 9 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 10 mg filmom obložene tablete  
ponesimod

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

Pakiranje za uvođenje liječenja

Jedno pakiranje s 14 filmom obloženih tableta za 2 tjedna liječenja sadrži:

2 filmom obložene tablete lijeka Ponvory od 2 mg  
2 filmom obložene tablete lijeka Ponvory od 3 mg  
2 filmom obložene tablete lijeka Ponvory od 4 mg  
1 filmom obloženu tabletu lijeka Ponvory od 5 mg  
1 filmom obloženu tabletu lijeka Ponvory od 6 mg  
1 filmom obloženu tabletu lijeka Ponvory od 7 mg  
1 filmom obloženu tabletu lijeka Ponvory od 8 mg  
1 filmom obloženu tabletu lijeka Ponvory od 9 mg  
3 filmom obložene tablete lijeka Ponvory od 10 mg

#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

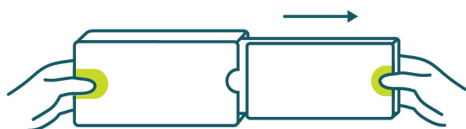
Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

(1) Pritisnite i držite



(2) Izvucite



**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1550/001

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

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

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**UNUTARNJI OVITAK - PAKIRANJE ZA UVOĐENJE LIJEČENJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ponvory 2 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 3 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 4 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 5 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 6 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 7 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 8 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 9 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 10 mg filmom obložene tablete  
ponesimod

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

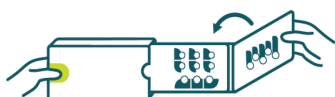
**5. DRUGO**

Uzmite 1 tabletu na dan

Otvorite



Preklopite da biste zatvorili



Datum početka primjene

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

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER - PAKIRANJE ZA UVOĐENJE LIJEČENJA (3 blistera zapakirana u unutarnji ovitak)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ponvory 2 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 3 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 4 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 5 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 6 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 7 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 8 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 9 mg filmom obložene tablete  
Ponvory 10 mg filmom obložene tablete  
ponesimod

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA - 20 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ponvory 20 mg filmom obložene tablete  
ponesimod

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg ponesimoda.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1550/002

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ponvory 20 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

**VANJSKI OVITAK - 20 mg**

### 1. NAZIV LIJEKA

Ponvory 20 mg filmom obložene tablete  
ponesimod

### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg ponesimoda.

### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta

### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

(1) Pritisnite i držite



(2) Izvucite



### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1550/002

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ponvory 20 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**UNUTARNJI OVITAK - 20 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ponvory 20 mg filmom obložene tablete  
ponesimod

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. DRUGO**

Uzmite 1 tabletu na dan

Otvorite



Preklopite da biste zatvorili



Datum početka primjene

1. TJEDAN: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

2. TJEDAN: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

3. TJEDAN: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

4. TJEDAN: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER - 20 mg (2 blistera zapakirana u unutarnji ovitak)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ponvory 20 mg filmom obložene tablete  
ponesimod

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA 20 mg VIŠESTRUKO PAKIRANJE (S PLAVIM OKVIROM)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ponvory 20 mg filmom obložene tablete  
ponesimod

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg ponesimoda.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 84 (3 pakiranja s 28) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1550/003 \_\_\_\_\_ 84 tablete (3 pakiranja s 28)

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ponvory 20 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

**VANJSKI OVITAK 20 mg VIŠESTRUKO PAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

### 1. NAZIV LIJEKA

Ponvory 20 mg filmom obložene tablete  
ponesimod

### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg ponesimoda.

### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne može se prodavati odvojeno.

### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

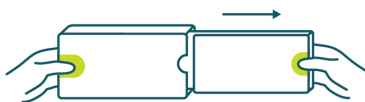
Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

(1) Pritisnite i držite



(2) Izvucite



### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1550/003 \_\_\_\_\_ 84 tablete (3 pakiranja s 28)

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ponvory 20 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**UNUTARNJI OVITAK 20 mg VIŠESTRUKO PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ponvory 20 mg filmom obložene tablete  
ponesimod

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV

**3. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

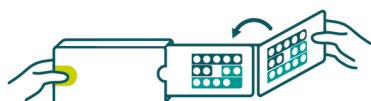
**5. DRUGO**

Uzmite 1 tabletu na dan

Otvorite



Preklopite da biste zatvorili



Datum početka primjene

1. TJEDAN: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

2. TJEDAN: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

3. TJEDAN: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

4. TJEDAN: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER 20 mg (2 blistera zapakirana u unutarnji ovitak) VIŠESTRUKO PAKIRANJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ponvory 20 mg filmom obložene tablete  
ponesimod

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Janssen-Cilag International NV

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Ponvory 2 mg filmom obložene tablete**  
**Ponvory 3 mg filmom obložene tablete**  
**Ponvory 4 mg filmom obložene tablete**  
**Ponvory 5 mg filmom obložene tablete**  
**Ponvory 6 mg filmom obložene tablete**  
**Ponvory 7 mg filmom obložene tablete**  
**Ponvory 8 mg filmom obložene tablete**  
**Ponvory 9 mg filmom obložene tablete**  
**Ponvory 10 mg filmom obložene tablete**  
**Ponvory 20 mg filmom obložene tablete**  
ponesimod

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitatite cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Ponvory i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ponvory
3. Kako uzimati Ponvory
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ponvory
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. Što je Ponvory i za što se koristi

#### Što je Ponvory

Ponvory sadrži djelatnu tvar ponesimod. Ponesimod pripada skupini lijekova koji se zovu modulatori receptora sfingozin-1-fosfata (S1P).

#### Za što se Ponvory koristi

Ponvory se koristi za liječenje odraslih bolesnika s „relapsnim oblicima multiple skleroze“ (RMS) kojima je bolest aktivna. Kod RMS-a je bolest aktivna kad se javljaju relapsi ili kad su u nalazima oslikavanja magnetskom rezonancijom (MR) vidljivi znakovi upale.

#### Što je multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) zahvaća živce u mozgu i kralježničnoj moždini („središnji živčani sustav“).

Kod MS-a imunološki sustav (jedan od glavnih obrambenih sustava tijela) ne radi kako bi trebao. Imunološki sustav napada zaštitni sloj oko živčanih stanica, koji se zove mijelinska ovojnica, što uzrokuje upalu. Razgradnja mijelinske ovojnice (tzv. demijelinizacija) onemogućuje pravilan rad živaca.

Simptomi MS-a ovise o tome koji je dio mozga i kralježnične moždine zahvaćen bolešću. Mogu uključivati poteškoće s hodanjem i ravnotežom, slabost, utrnulost udova, dvoslike i zamagljen vid, lošu koordinaciju i tegobe s mokraćnim mjehurom.

Simptomi ponovne aktivacije bolesti (relapsa) mogu potpuno nestati kad relaps završi, no neke poteškoće mogu ostati.

### **Kako Ponvory djeluje**

Ponvory smanjuje broj limfocita, bijelih krvnih stanica uključenih u rad imunološkog sustava, u cirkulaciji. To čini tako što ih zadržava u limfoidnim organima (limfnim čvorovima). To znači da je dostupno manje limfocita koji bi mogli napasti mijelinsku ovojnicu koja obavlja živce u mozgu i kralježničnoj moždini.

Smanjenje oštećenja živaca uzrokovanog MS-om smanjuje broj napadaja (relapsa) i usporava pogoršanje bolesti.

## **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ponvory**

### **Nemojte uzimati Ponvory**

- ako ste alergični na ponesimod ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako Vam je zdravstveni radnik rekao da je Vaš imunološki sustav izrazito oslabljen
- ako ste imali srčani udar, bol u prsnom košu zbog stanja koje se zove nestabilna angina, moždani udar ili mali moždani udar (tranzitornu ishemijsku ataku, TIA) ili određene vrste zatajenja srca u prethodnih 6 mjeseci
- ako imate određene vrste srčanog bloka (poremećaj srčane aktivnosti vidljiv na EKG-u (elektrokardiogram), najčešće s usporenim otkucajima srca) ili nepravilne ili poremećene otkucaje srca (aritmiju), osim ako Vam je ugrađen srčani elektrostimulator
- ako imate tešku aktivnu infekciju ili aktivnu kroničnu infekciju
- ako imate aktivan rak
- ako imate umjerenih ili teških jetrenih tegoba
- ako ste trudnica ili žena reproduktivne dobi koja ne koristi učinkovitu kontracepciju

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenoga na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što uzmete Ponvory.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Ponvory:

- ako imate nepravilne, poremećene ili usporene otkucaje srca
- ako ste ikad imali moždani udar ili neku drugu bolest povezanu s krvnim žilama u mozgu
- ako ste se ikad iznenada onesvijestili (sinkopa)
- ako imate vrućicu ili infekciju
- ako Vam imunološki sustav ne radi pravilno zbog bolesti ili uzimanja lijekova koji oslabljuju imunološki sustav
- ako nikad niste imali vodene kozice (varičele) ili ako niste primili cjepivo protiv vodenih kozica. Liječnik će Vam možda napraviti krvni test na virus koji uzrokuje vodene kozice. Možda ćete morati dovršiti cijeli ciklus cijepljenja protiv vodenih kozica, a zatim pričekati mjesec dana prije početka liječenja lijekom Ponvory.
- ako imate dišnih tegoba (kao što su teška bolest dišnih putova, plućna fibroza ili kronična opstruktivna plućna bolest)
- ako imate jetrenih tegoba
- ako imate šećernu bolest. U bolesnika sa šećernom bolešću veća je vjerojatnost razvoja makularnog edema (pogledajte u nastavku).
- ako imate tegoba s očima – naročito upalu oka koja se zove „uveitis“
- ako imate visok krvni tlak

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku prije nego što uzmete Ponvory.

**Odmah obavijestite liječnika** ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava tijekom uzimanja lijeka Ponvory:

#### Spor srčani ritam (bradikardija ili bradiaritmija)

Ponvory može usporiti srčani ritam – naročito nakon uzimanja prve doze. Prije nego što uzmete prvu dozu lijeka Ponvory ili prije nego što ponovno počnete uzimati Ponvory nakon privremenog prekida liječenja, morate napraviti „elektrokardiogram“ (EKG; pretragu kojom se provjerava električna aktivnost srca).

- Ako ste zbog usporavanja srčanog ritma izloženi povećanom riziku od nuspojava, liječnik će možda pratiti Vaš srčani ritam i krvni tlak najmanje 4 sata nakon uzimanja prve doze lijeka Ponvory.
- Nakon 4 sata napraviti će se i EKG. Ako su Vam otkucaji srca i dalje vrlo spori ili u opadanju, možda će biti potrebno praćenje dok se ta stanja ne povuku.

#### Infekcije

Ponvory može povećati rizik od ozbiljnih infekcija koje mogu biti opasne po život. Ponvory smanjuje broj limfocita u krvi. Te se stanice bore protiv infekcija. Njihov se broj obično vraća u normalu unutar tjedan dana nakon završetka liječenja. Prije početka liječenja lijekom Ponvory liječnik će ocijeniti broj krvnih stanica u nalazima nedavno provedenih krvnih pretraga.

Odmah nazovite liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma tijekom liječenja lijekom Ponvory ili tjedan dana nakon posljednje doze ovog lijeka:

- vrućicu
- umor
- bolove u tijelu
- zimicu
- mučninu
- povraćanje
- glavobolju praćenu vrućicom, ukočenim vratom, osjetljivošću na svjetlost, mučninom i smetenošću (to mogu biti simptomi meningitisa, infekcije ovojnice koja obavlja mozak i kralježničnu moždinu)

#### Makularni edem

Ponvory može uzrokovati poteškoću s vidom koja se zove makularni edem (nakupljanje tekućine u stražnjem dijelu oka (mrežnica), koje može uzrokovati promjene vida, uključujući sljepoću).

Simptomi makularnog edema mogu nalikovati vidnim simptomima kod napadaja MS-a (optički neuritis). U ranoj fazi simptomi mogu izostati. Svakako obavijestite liječnika o svim promjenama vida. Makularni se edem obično javlja tijekom prvih 6 mjeseci nakon početka liječenja lijekom Ponvory.

Liječnik će Vam provjeriti vid prije nego što počnete uzimati Ponvory, a to će učiniti i svaki put kad primijetite promjene vida tijekom liječenja. Rizik od makularnog edema veći je ako imate šećernu bolest ili ako ste imali upalu oka koja se zove uveitis.

Odmah nazovite liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- zamagljenost ili sjene u središtu vidnog polja
- slijepu pjegu u središtu vidnog polja
- osjetljivost na svjetlost
- obojen vid (poremećaj kod kojega sve vidite u istoj boji)

### Jetrene tegobe

Ponvory može uzrokovati jetrene tegobe. Prije početka liječenja lijekom Ponvory liječnik će napraviti krvne pretrage kako bi Vam provjerio jetrenu funkciju.

Odmah nazovite liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma jetrenih tegoba:

- mučninu
- povraćanje
- bol u trbuhu
- umor
- gubitak teka
- žutu boju kože ili bjeloočnica
- tamnu mokraću

### Povišen krvni tlak

Budući da Ponvory može povisiti krvni tlak, liječnik će Vam redovito provjeravati krvni tlak tijekom liječenja.

### Izlaganje suncu i zaštita od sunca

Budući da Ponvory može povećati rizik od raka kože, trebate ograničiti izlaganje suncu i UV (ultraljubičastoj) svjetlosti tako da:

- nosite zaštitnu odjeću
- redovito nanosite kremu za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom

### Dišne tegobe

U nekih osoba koje uzimaju Ponvory javlja se nedostatak zraka. U slučaju razvoja novih ili pogoršanja postojećih dišnih tegoba odmah nazovite liječnika.

### Oticanje i sužavanje krvnih žila u mozgu

Kod primjene lijekova koji djeluju slično kao Ponvory zabilježeno je stanje koje se zove PRES (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije). Simptomi PRES-a obično se poboljšavaju nakon prestanka primjene lijeka Ponvory. Međutim, ako se on ne liječi, može dovesti do moždanog udara.

Odmah nazovite liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- iznenadnu jaku glavobolju
- iznenadnu smetenost
- iznenadan gubitak vida ili druge promjene vida
- napadaj

### Pogoršanje multiple skleroze nakon prestanka primjene lijeka Ponvory

Nakon prestanka primjene lijeka Ponvory simptomi MS-a mogu se vratiti, pa čak i pogoršati u odnosu na razdoblje prije ili tijekom liječenja. Uvijek razgovarajte s liječnikom prije nego što prestanete uzimati Ponvory. Obavijestite liječnika ako se simptomi MS-a pogoršaju nakon prestanka primjene lijeka Ponvory.

### **Djeca i adolescenti**

Budući da se Ponvory nije ispitivao u djece i adolescenata, ne preporučuje se njegova primjena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

## **Drugi lijekovi i Ponvory**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste dobili na recept i one koje ste nabavili bez recepta, vitamine i biljne dodatke prehrani. Osobito je važno da kažete liječniku ako uzimate:

- lijekove za kontrolu srčanog ritma (antiaritmike), krvnog tlaka (antihipertenzive) ili otkucaja srca (kao što su blokatori kalcijevih kanala ili beta-blokatori koji mogu usporiti otkucaje srca)
- lijekove koji utječu na imunološki sustav zbog mogućeg aditivnog učinka na imunološki sustav

## **Cjepiva i Ponvory**

Recite liječniku ako ste nedavno primili bilo koje cjepivo ili ako se planirate cijepiti. Tijekom liječenja lijekom Ponvory trebate izbjegavati primanje živih cjepiva. Ako primite živo cjepivo, možete dobiti infekciju koju bi to cjepivo trebalo spriječiti. Primjenu lijeka Ponvory treba privremeno prekinuti tjedan dana prije i nastaviti 4 tjedna nakon cijepjenja živim cjepivom. Osim toga, ni druga cjepiva možda neće dovoljno dobro djelovati ako se primijene tijekom liječenja lijekom Ponvory.

## **Trudnoća, kontracepcija i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### Trudnoća

- Nemojte uzimati Ponvory tijekom trudnoće. Ako se Ponvory koristi tijekom trudnoće, postoji rizik da će naškoditi Vašem nerođenom djetetu.
- Nemojte ga uzimati ako pokušavate zatrudnjati ili ako ste žena koja može zatrudnjati, a ne koristite učinkovitu kontracepciju.

### Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija kod žena

Ako ste žena koja može zatrudnjati:

- prije početka liječenja lijekom Ponvory liječnik će Vas upoznati s rizikom da lijek može naškoditi Vašem nerođenom djetetu te morate napraviti test na trudnoću kako bi se provjerilo da niste trudni
- morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Ponvory i tjedan dana nakon njegova završetka

Razgovarajte s liječnikom o pouzdanim metodama kontracepcije.

Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Ponvory, odmah prestanite uzimati ovaj lijek i obratite se svom liječniku.

Ako zatrudnite unutar tjedan dana nakon prestanka liječenja lijekom Ponvory, obratite se liječniku.

### Dojenje

Dok uzimate Ponvory ne smijete dojiti kako biste izbjegli rizik od štetnih učinaka na dijete jer Ponvory može prijeći u majčino mlijeko.

## **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ne očekuje se da će Ponvory utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **Ponvory sadrži laktozu**

Ponvory sadrži jednu vrstu šećera koja se zove laktoza. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke vrste šećera, posavjetujte se sa svojim liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

## **Ponvory sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### 3. Kako uzimati Ponvory

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

#### Kako uzimati lijek

- Ponvory uzimajte točno onako kako Vam je rekao liječnik. Nemojte mijenjati dozu ni prestati uzimati Ponvory, osim ako Vam to ne kaže liječnik.
- **Uzmite samo 1 tabletu na dan.** Kako ne biste zaboravili primijeniti lijek, uzimajte ga svaki dan u isto vrijeme.
- Možete je uzeti s hranom ili bez nje.

#### Pakiranje za uvođenje liječenja (14 dana)

- Kad započnete liječenje lijekom Ponvory, koristite **isključivo** pakiranje za uvođenje liječenja, uz koje će Vam se doza postupno povećavati tijekom 14 dana. Svrha je razdoblja titracije doze smanjiti nuspojave lijeka zbog usporavanja srčanog ritma na početku liječenja.
- Zapišite datum početka primjene lijeka pored oznake za 1. dan na pakiranju lijeka Ponvory za uvođenje liječenja.
- Slijedite ovaj raspored 14-dnevnog liječenja.

Oznaka dana na pakiranju za uvođenje liječenja	Dnevna doza
1. dan	2 mg
2. dan	2 mg
3. dan	3 mg
4. dan	3 mg
5. dan	4 mg
6. dan	4 mg
7. dan	5 mg
8. dan	6 mg
9. dan	7 mg
10. dan	8 mg
11. dan	9 mg
12. dan	10 mg
13. dan	10 mg
14. dan	10 mg

#### Doza održavanja

- **Nakon** što potrošite sve tablete iz pakiranja za uvođenje liječenja, liječenje nastavite dozom održavanja od 20 mg.
- Zapišite datum početka primjene doze održavanja od 20 mg pored oznake za 1. tjedan na blister pakiranju lijeka Ponvory od 20 mg.

#### Ako uzmete više lijeka Ponvory nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Ponvory nego što ste trebali, odmah nazovite liječnika ili otidite u bolnicu. Sa sobom ponesite pakiranje lijeka i ovu uputu o lijeku.

#### Ako ste zaboravili uzeti Ponvory

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

- Ako propustite do 3 uzastopne tablete lijeka Ponvory tijekom razdoblja uvođenja liječenja ili održavanja, liječenje možete nastaviti uzimanjem **prve** doze koju ste propustili. Uzmite **1** tabletu čim se sjetite, a zatim uzimajte 1 tabletu na dan nastavljajući uobičajeni raspored primjene lijeka tijekom razdoblja uvođenja liječenja ili održavanja.
- Ako propustite 4 ili više uzastopnih tableta lijeka Ponvory tijekom razdoblja uvođenja liječenja ili održavanja, liječenje morate ponovno započeti primjenom novog pakiranja za 14-dnevno uvođenje liječenja. Odmah nazovite liječnika ako propustite 4 ili više doza lijeka Ponvory.

Zapišite datum kad ste počeli uzimati lijek kako biste znali ako propustite 4 ili više uzastopnih doza.

**Nemojte prestati uzimati Ponvory bez prethodnog razgovora s liječnikom.**

Ako niste uzeli Ponvory tijekom 4 ili više uzastopnih dana, nemojte ga početi ponovno uzimati bez prethodnog savjetovanja s liječnikom. Morat ćete ponovno započeti liječenje primjenom novog pakiranja za uvođenje liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne ili postati **ozbiljne**

Odmah obavijestite liječnika ili ljekarnika ako primijetite bilo koju od nuspojava navedenih u nastavku jer one mogu biti znakovi ozbiljnih učinaka:

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- infekcija mokraćnih putova
- bronhitis
- gripa
- virusna infekcija nosa, grla ili prsnog koša (virusna infekcija dišnih putova)
- virusna infekcija
- infekcija virusom herpesa zoster
- plućna infekcija (upala pluća)
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- vrućica
- nakupljanje tekućine u stražnjem dijelu oka (mrežnici), koje može uzrokovati promjene vida, uključujući sljepoću (makularni edem)

**Manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- usporeni otkucaji srca (bradikardija)

Ostale nuspojave

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcija nosa, sinusa ili grla (nazofaringitis, infekcija dišnih putova)
- povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (znak problema s jetrom)
- nizak broj limfocita, jedne vrste bijelih krvnih stanica (limfopenija)

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- visok krvni tlak (hipertenzija)
- bol u leđima
- izrazit umor (iscrpljenost)
- omaglica
- nedostatak zraka (dispneja)
- visoka razina kolesterola u krvi (hiperkolesterolemija)
- bol u zglobovima (artralgija)
- bol u ruci ili nozi
- depresija
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- kašalj

- svrbež nosa, curenje iz nosa ili začepljen nos (rinitis), infekcija ili nadraženosť grla (faringitis, laringitis), infekcija sinusa (sinusitis)
- tjeskoba
- smanjen osjet ili osjetljivost, osobito na koži (hipoestezija)
- povišena razina jedne vrste proteina u krvi koja može ukazivati na infekciju ili upalu (povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina)
- pospanost (somnolencija)
- probavne smetnje (dispepsija)
- oticanje šaka, zglobova ili stopala (periferni edem)
- migrena
- istegnuće ligamenta
- nelagoda u prsnoj koži

**Manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- visoka razina kalija u krvi (hiperkalijemija)
- oticanje zglobova
- suha usta

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Ponvory**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Ponvory sadrži**

- Djelatna tvar je ponesimod.
- Drugi sastojci su:  
Jezgra tablete

Umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat (pogledajte „Ponvory sadrži laktozu“), magnezijev stearat, mikrokristalična celuloza, povidon K30, koloidni bezvodni silicijev dioksid i natrijev laurilsulfat.

### Ovojnica tablete

Hipromeloza 2910, laktoza hidrat, makrogol 3350, titanijev dioksid i triacetin.

*Ponvory 3 mg filmom obložene tablete*

Željezov oksid, crveni (E172) i željezov oksid, žuti (E172)



*Ponvory 4 mg filmom obložene tablete*

Željezov oksid, crveni (E172) i željezov oksid, crni (E172)

*Ponvory 5 mg filmom obložene tablete*

Željezov oksid, crni (E172) i željezov oksid, žuti (E172)

*Ponvory 7 mg filmom obložene tablete*

Željezov oksid, crveni (E172) i željezov oksid, žuti (E172)

*Ponvory 8 mg filmom obložene tablete*

Željezov oksid, crveni (E172) i željezov oksid, crni (E172)

*Ponvory 9 mg filmom obložene tablete*

Željezov oksid, crveni (E172), željezov oksid, crni (E172) i željezov oksid, žuti (E172)

*Ponvory 10 mg filmom obložene tablete*

Željezov oksid, crveni (E172) i željezov oksid, žuti (E172)

*Ponvory 20 mg filmom obložene tablete*

Željezov oksid, žuti (E172)

### **Kako Ponvory izgleda i sadržaj pakiranja**

Ponvory 2 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 5 mm s oznakom „2“ na jednoj i lukom na drugoj strani.

Ponvory 3 mg filmom obložene tablete su crvene, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 5 mm, s oznakom „3“ na jednoj i lukom na drugoj strani.

Ponvory 4 mg filmom obložene tablete su ljubičaste, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 5 mm, s oznakom „4“ na jednoj i lukom na drugoj strani.

Ponvory 5 mg filmom obložene tablete su zelene, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 8,6 mm, s oznakom „5“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

Ponvory 6 mg filmom obložene tablete su bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 8,6 mm, s oznakom „6“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

Ponvory 7 mg filmom obložene tablete su crvene, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 8,6 mm, s oznakom „7“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

Ponvory 8 mg filmom obložene tablete su ljubičaste, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 8,6 mm, s oznakom „8“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

Ponvory 9 mg filmom obložene tablete su smeđe, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 8,6 mm, s oznakom „9“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

Ponvory 10 mg filmom obložene tablete su narančaste, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 8,6 mm, s oznakom „10“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

Ponvory 20 mg filmom obložene tablete su žute, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 8,6 mm, s oznakom „20“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

### **Pakiranje za uvođenje liječenja lijekom Ponvory (preklopno pakiranje)**

Jedno blister pakiranje s 14 filmom obloženih tableta za 2 tjedna liječenja sadrži:  
2 filmom obložene tablete od 2 mg

2 filmom obložene tablete od 3 mg  
2 filmom obložene tablete od 4 mg  
1 filmom obloženu tabletu od 5 mg  
1 filmom obloženu tabletu od 6 mg  
1 filmom obloženu tabletu od 7 mg  
1 filmom obloženu tabletu od 8 mg  
1 filmom obloženu tabletu od 9 mg  
3 filmom obložene tablete od 10 mg

Ponvory 20 mg filmom obložene tablete (pakiranje za održavanje liječenja) (preklopno pakiranje)

Pakiranje sadrži 28 filmom obloženih tableta za 4 tjedna liječenja ili je višestruko pakiranje koje sadrži 84 (3 pakiranja s 28) filmom obložene tablete za 12 tjedana liječenja.

Na tržištu u Vašoj državi se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>