

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ponvory 2 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 3 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 4 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 5 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 6 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 7 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 8 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 9 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 10 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ponvory 2 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 2 mg ponezīmoda (*ponesimodum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 23 mg laktozes.

Ponvory 3 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 3 mg ponezīmoda (*ponesimodum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 22 mg laktozes.

Ponvory 4 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 4 mg ponezīmoda (*ponesimodum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 21 mg laktozes.

Ponvory 5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 5 mg ponezīmoda (*ponesimodum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 118 mg laktozes.

Ponvory 6 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 6 mg ponezīmoda (*ponesimodum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 117 mg laktozes.

Ponvory 7 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 7 mg ponezīmoda (*ponesimodum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 117 mg laktozes.

Ponvory 8 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 8 mg ponezīmoda (*ponesimodum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 116 mg laktozes.

Ponvory 9 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 9 mg ponezīmoda (*ponesimodum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 115 mg laktozes.

Ponvory 10 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg ponezīmoda (*ponesimodum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 114 mg laktozes.

Ponvory 20 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg ponezīmoda (*ponesimodum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 104 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Ponvory 2 mg apvalkotās tabletes

Balta, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete, diametrs 5 mm, ar “2” vienā pusē un arku – otrā pusē.

Ponvory 3 mg apvalkotās tabletes

Sarkana, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete, diametrs 5 mm, ar “3” vienā pusē un arku – otrā pusē.

Ponvory 4 mg apvalkotās tabletes

Purpurkrāsas, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete, diametrs 5 mm, ar “4” vienā pusē un arku – otrā pusē.

Ponvory 5 mg apvalkotās tabletes

Zaļa, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete, diametrs 8,6 mm, ar "5" vienā pusē un arku ar "A" – otrā pusē.

Ponvory 6 mg apvalkotās tabletes

Balta, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete, diametrs 8,6 mm, ar "6" vienā pusē un arku ar "A" – otrā pusē.

Ponvory 7 mg apvalkotās tabletes

Sarkana, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete, diametrs 8,6 mm, ar "7" vienā pusē un arku ar "A" – otrā pusē.

Ponvory 8 mg apvalkotās tabletes

Purpurkrāsas, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete, diametrs 8,6 mm, ar "8" vienā pusē un arku ar "A" – otrā pusē.

Ponvory 9 mg apvalkotās tabletes

Brūna, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete, diametrs 8,6 mm, ar "9" vienā pusē un arku ar "A" – otrā pusē.

Ponvory 10 mg apvalkotās tabletes

Oranža, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete, diametrs 8,6 mm, ar "10" vienā pusē un arku ar "A" – otrā pusē.

Ponvory 20 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete, diametrs 8,6 mm, ar "20" vienā pusē un arku ar "A" – otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ponvory ir indicēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar recidivējošām multiplās sklerozes (RMS) formām, kuriem ir aktīva slimība atbilstoši klīniskajām vai vizuālās izmeklēšanas pazīmēm.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk multiplās sklerozes ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Devas

Ārstēšanas uzsākšana

Ārstēšana jāsāk ar 14 dienām paredzēto ārstēšanas uzsākšanas iepakojumu (skatīt 6.5. apakšpunktu). Ārstēšana sākas ar vienu 2 mg tableti iekšķīgi 1. dienā, un devu palielina atbilstoši 1. tabulā aprakstītajai devas titrēšanas shēmai.

1. tabula. Devas titrēšanas shēma

Titrēšanas diena	Dienas deva
1. un 2. diena	2 mg
3. un 4. diena	3 mg
5. un 6. diena	4 mg
7. diena	5 mg
8. diena	6 mg
9. diena	7 mg
10. diena	8 mg
11. diena	9 mg
12., 13. un 14. diena	10 mg

Ja devas titrēšana tiek pārtraukta, jāievēro norādījumi par rīcību izlaistas devas gadījumā (skatīt arī 4.2. apakšpunktu, "Terapijas atsākšana pēc ārstēšanas pārtraukuma devas titrēšanas vai uzturošās terapijas periodā").

Uzturošā deva

Pēc devas titrēšanas pabeigšanas (skatīt arī 4.2. apakšpunktu, Ārstēšanas uzsākšana) Ponvory ieteicamā uzturošā deva ir viena 20 mg tablete iekšķīgi vienu reizi dienā.

Terapijas atsākšana pēc ārstēšanas pārtraukuma devas titrēšanas vai uzturošās terapijas periodā:

- ja ir izlaistas mazāk nekā 4 secīgas devas, ārstēšana jāatsāk ar pirmo izlaisto devu;
- ja ir izlaistas 4 vai vairāk secīgas devas, ārstēšana jāatsāk ar titrēšanas shēmā 1. dienai paredzēto devu (2 mg) (jauns ārstēšanas uzsākšanas iepakojums).

Ja devas titrēšanas vai uzturošās terapijas periodā ir izlaistas 4 vai vairāk secīgas ponezimoda devas, ieteicama tāda pati pirmās devas uzraudzība kā ārstēšanas uzsākšanas laikā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāku cilvēku populācija

Ponezimoda klīniskajos pētījumos netika iekļauti 65 gadus veci un vecāki pacienti. Ponezimods pacientiem no 65 gadu vecuma ir jāparaksta piesardzīgi, jo trūkst datu par drošumu un efektivitāti.

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz klīniskās farmakoloģijas pētījumiem, pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ponvory ir kontrindicēts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi B un C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.3., 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Ponvory drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ponezimods jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā. Ponezimodu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

- Imūndeficīta stāvoklis (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti, kuriem pēdējo 6 mēnešu laikā ir bijis miokarda infarkts, nestabila stenokardija, insults, tranzitora išēmijas lēkme (TIL), dekompensēta sirds mazspēja, kuras dēļ nepieciešama hospitalizācija, vai arī III vai IV funkcionālās klases sirds mazspēja pēc Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (NYHA) klasifikācijas.
- Pacienti, kuriem ir *Mobitz* II tipa otrās pakāpes, trešās pakāpes atrioventrikulāra (AV) blokāde vai sinusa mezgla vājuma sindroms, izņemot gadījumus, kad pacientam ir implantēts funkcionējošs elektrokardiostimulators (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Smagas aktīvas infekcijas, aktīvas hroniskas infekcijas.
- Aktīvas ļaundabīgas slimības.
- Vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi (attiecīgi B un C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas).
- Grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto efektīvus kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Bradīaritmija

Ponezimoda terapijas uzsākšana

Pirms ponezimoda terapijas uzsākšanas visiem pacientiem jāpieraksta elektrokardiogramma (EKG), lai noteiktu, vai ir kādi impulsu pārvades traucējumi. Pacientiem ar noteiktiem traucējumiem pēc pirmās devas ieteicama uzraudzība (skatīt turpmāk).

Uzsākot ponezimoda terapiju, īslaicīgi var palēnināties sirdsdarbības ātrums (SĀ) un aizkavēties impulsu pārvade AV mezglā (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu), tādēļ ponezimoda uzturošās devas (20 mg) sasniegšanai ir jāizmanto devas palielināšanas titrēšanas shēma (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pēc ponezimoda pirmās devas lietošanas sirdsdarbības ātrums parasti sāk samazināties stundas laikā, un tas ir vismazākais pēc 2-4 stundām. Sirdsdarbības ātrums sākotnējā līmenī parasti atjaunojas 4-5 stundu laikā pēc zāļu lietošanas. Vidējais sirdsdarbības ātruma samazinājums 1. zāļu lietošanas dienā (2 mg) bija 6 sitieni minūtē. Palielinot devu pēc 1. dienas, sirdsdarbības ātrums palēninās mazāk un pēc 3. dienas sirdsdarbības ātrums pēc zāļu lietošanas vairs nepalēninās.

Uzsākot ponezimoda lietošanu pacientiem, kuri saņem bēta blokatoru, jāievēro piesardzība, jo ir iespējama papildinoša ietekme uz sirdsdarbības ātruma palēnināšanos; pirms ponezimoda lietošanas uzsākšanas var būt nepieciešama īslaicīga bēta blokatora lietošanas pārtraukšana (skatīt nākamo rindkopu un 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri saņem stabilu bēta blokatora devu, pirms ponezimoda terapijas uzsākšanas jānosaka sirdsdarbības ātrums miera stāvoklī. Ja sirdsdarbības ātrums miera stāvoklī, ilgstoši lietojot bēta blokatoru, ir lielāks par 55 sitieniem minūtē, var uzsākt ponezimoda lietošanu. Ja sirdsdarbības ātrums miera stāvoklī ir 55 sitieni minūtē vai mazāks, bēta blokatora lietošana jāpārtrauc, līdz sākotnējais sirdsdarbības ātrums ir lielāks par 55 sitieniem minūtēm. Tad var uzsākt ārstēšanu ar ponezimodu, un ārstēšanu ar bēta blokatoru var atsākt pēc tam, kad ponezimoda deva ir pakāpeniski palielināta līdz mērķa uzturošajai devai (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ārstēšanu ar bēta blokatoru var uzsākt pacientiem, kuri saņem stabilas ponezimoda devas.

Pirmās devas uzraudzība pacientiem ar noteiktiem sirdsdarbības traucējumiem

Tā kā, uzsākot ponezimoda terapiju, var samazināties SĀ, 4 stundas ilga uzraudzība pēc pirmās devas lietošanas ir ieteicama pacientiem ar sinusa bradikardiju [SĀ mazāks par 55 sitieniem minūtē], pirmās vai otrās pakāpes [*Mobitz* I tipa] AV blokādi, pacientiem, kuriem anamnēzē vairāk nekā 6 mēnešus pirms ārstēšanas uzsākšanas ir bijis miokarda infarkts vai sirds mazspēja un kuru stāvoklis ir stabils (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ponezimoda pirmā deva jālieto vietā, kur ir pieejami resursi simptomātiskas bradikardijas atbilstoši ārstēšanai. Četras stundas pēc pirmās devas lietošanas pacienti jākontrolē, vismaz vienu reizi stundā

nosakot pulsa un asinsspiediena rādītājus, vai nerodas bradikardijas pazīmes un simptomi. Šiem pacientiem 4 stundu novērošanas perioda noslēgumā jāpieraksta EKG.

Ja ir kāda no turpmāk minētajām patoloģijām (pat bez simptomiem), ieteicama papildu kontrole pēc 4 stundām, kas jāturpina līdz patoloģijas izzušanai:

- SĀ 4 stundas pēc zāļu lietošanas ir mazāks par 45 sitieniem minūtēm;
- SĀ 4 stundas pēc zāļu lietošanas ir vismazākais pēc zāļu lietošanas, kas liecina, ka, iespējams, maksimālā farmakodinamiskā ietekme uz sirdi nav sasniegta;
- EKG, kas pierakstīta 4 stundas pēc zāļu devas lietošanas, ir redzama pirmreizēja otrās vai augstākas pakāpes AV blokāde.

Ja pēc zāļu lietošanas rodas simptomātiska bradikardija, bradiaritmija vai ar impulsu pārvadi saistīti simptomi vai arī ja EKG 4 stundas pēc zāļu lietošanas ir pirmreizēja otrās vai augstākas pakāpes AV blokāde vai QTc ir 500 ms vai lielāks, jāuzsāk atbilstoša ārstēšana, nepārtraukta EKG kontrole un, ja farmakoterapija nav nepieciešama, kontrole jāturpina līdz simptomu izzušanai. Ja nepieciešama farmakoterapija, kontrole jāturpina visu nakti un pēc otrās devas lietošanas jāatkārto 4 stundu kontrole.

Lai noteiktu kopējo ieguvuma un riska attiecību un piemērotāko uzraudzības stratēģiju, turpmāk minētajiem pacientiem pirms ponezīmota terapijas uzsākšanas nepieciešama kardiologa konsultācija

- pacientiem, kuriem ir nozīmīgi pagarināts QT intervāls (QTc lielāks par 500 ms) vai kuri jau tiek ārstēti ar QT intervālu pagarinošām zālēm, kurām piemīt aritmogēnas īpašības (*torsades de pointes* risks);
- pacientiem ar priekškambaru plandīšanos/mirdzēšanu vai tādām aritmijām, kuras ārstē ar Ia klases (piemēram, hinidīnu, prokainamīdu) vai III klases (piemēram, amiodaronu, sotalolu) antiaritmiskiem līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- šo zāļu lietošana nav ieteicama pacientiem ar nestabilu sirds išēmisko slimību, dekompensētu sirds mazspēju, kas radusies vairāk nekā 6 mēnešus pirms ārstēšanas uzsākšanas, kuriem anamnēzē ir sirdsdarbības apstāšanās, cerebrovaskulāra slimība (TIL, insults, kas radies vairāk nekā 6 mēnešus pirms ārstēšanas uzsākšanas) un nekontrolēta hipertensija, jo šiem pacientiem nozīmīga bradikardija var būt grūti panesama;
- pacientiem, kuriem anamnēzē ir *Mobitz* II tipa otrās pakāpes AV blokāde vai augstākas pakāpes AV blokāde, sinusa mezgla vājuma sindroms vai sinoatriāla blokāde (skatīt 4.3. apakšpunktu);
- pacientiem, kuriem anamnēzē ir recidivējoša sinkope vai simptomātiska bradikardija;
- pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem terapiju ar zālēm, kas palēnina sirdsdarbību (piemēram, ar bēta blokatoriem, nedihidropiridīna kalcija kanālu blokatoriem diltiazemu un verapamilu un citām zālēm, kas var samazināt sirdsdarbības ātrumu, piemēram, ar digoksīnu) (skatīt iepriekš un 4.5. apakšpunktu), jāapsver iespējama terapijas maiņa uz zālēm, kas neizraisa sirdsdarbības ātruma samazināšanos. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ponezīmota ārstēšanas uzsākšanas laikā, var rasties smaga bradikardija un sirdsdarbības blokāde.

Infekcijas

Infekciju risks

Ponezīmots izraisa no devas atkarīgu perifēro limfocītu skaita samazināšanos līdz 30-40 % no sākotnējās vērtības, jo notiek atgriezeniska limfocītu sekvestrācija limfoīdajos audos. Līdz ar to ponezīmots var paaugstināt infekciju risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). Saistībā ar sfingozīna 1-fosfāta (S1P) receptoru modulatoru lietošanu ziņots par dzīvībai bīstamām un retos gadījumos arī letālām infekcijām.

Pirms ponezīmota terapijas uzsākšanas jāpārskata nesēns (t. i., 6 mēnešu laikā vai pēc iepriekšējās terapijas pārtraukšanas) iegūtie pilnas asinsainas (PAS) un leukocitārās formulas rezultāti (arī limfocītu skaits). PAS ieteicams periodiski novērtēt arī ārstēšanas laikā. Ja tiek apstiprināts, ka absolūtais limfocītu skaits ir $<0,2 \times 10^9/l$, ponezīmota terapija ir jāpārtrauc, līdz to līmenis ir $>0,8 \times 10^9/l$, kad var apsvērt ponezīmota terapijas atsākšanu.

Pacientiem, kuriem ir smaga aktīva infekcija, ponezīmota terapijas uzsākšana ir jāatliek līdz šīs infekcijas izzušanai.

Pacientiem, kuriem terapijas laikā ir infekcijas simptomi, jāizmanto efektīvas diagnostikas un ārstēšanas stratēģijas. Ponezīmoda terapijas pārtraukšana jāapsver tad, ja pacientam attīstās nopietna infekcija.

Izstrādes programmas laikā farmakodinamiskā iedarbība, piemēram, perifēro limfocītu skaita samazināšanās, normalizējās 1 nedēļas laikā pēc ponezīmoda lietošanas pārtraukšanas. Pētījumā OPTIMUM perifēro limfocītu skaits normalizējās 2 nedēļu laikā pēc ponezīmoda lietošanas pārtraukšanas, kas bija pirmais vērtējais laika punkts. Uzmanība infekcijas pazīmēm un simptomiem jāturpina pievērst 1-2 nedēļas pēc ponezīmoda lietošanas pārtraukšanas (skatīt turpmāk un 4.8. apakšpunktu).

Herpes vīrusa infekcijas

Ponezīmoda izstrādes programmas laikā ir ziņots par herpes vīrusa infekcijas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem anamnēzē nav veselības aprūpes speciālista apstiprināta saslimšana ar vējbakām un kuriem nav pieejama dokumentācija par pilnu vakcinācijas kursu pret *varicella zoster* vīrusu (VZV), pirms terapijas uzsākšanas jānosaka antivielas pret VZV. Pacientiem, kuriem nav antivielu, pirms ponezīmoda terapijas uzsākšanas ieteicams pilns vakcinācijas kurss ar vējbaku vakcīnu. Ponezīmoda terapiju drīkst sākt 4 nedēļas pēc vakcinācijas, kad ir sasniegta vakcinācijas maksimālā iedarbība. Skatīt sadaļu "Vakcinācija" turpmāk.

Kriptokoku infekcijas

Lietojot citus S1P receptoru modulatorus, ziņots par letāliem kriptokoku meningīta (KM) un diseminētu kriptokoku infekciju gadījumiem. Izstrādes programmas laikā ar ponezīmodu ārstētiem pacientiem nav ziņots par KM gadījumiem. Ārstiem jāpievērš uzmanība KM klīniskajiem simptomiem vai pazīmēm. Pacientiem, kuriem ir kriptokoku infekcijai raksturīgi simptomi vai pazīmes, nekavējoties jāveic diagnostika un jāsaņem ārstēšana. Ponezīmoda terapija jāpārtrauc, līdz tiek izslēgta kriptokoku infekcija. Ja tiek diagnosticēts KM, jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML) ir galvas smadzeņu oportūnistiska vīrusa infekcija, ko izraisa JC vīruss (JCV), kas parasti rodas tikai pacientiem ar pavājinātu imunitāti un izraisa nāvi vai smagu invaliditāti. PML raksturīgie simptomi ir dažādi, progresē dažu dienu līdz nedēļu laikā un ietver progresējošu vājumu vienā ķermeņa pusē vai ekstremitāšu neveiklumu, redzes traucējumus un domāšanas, atmiņas, kā arī orientēšanās spējas izmaiņas, kas izraisa apjukumu un personības izmaiņas.

Izstrādes programmas laikā ar ponezīmodu ārstētiem pacientiem par PML gadījumiem nav ziņots; taču par PML ir ziņots ar S1P receptoru modulatoriem un citiem multiplās sklerozes (MS) ārstēšanas līdzekļiem ārstētiem pacientiem, un tā ir bijusi saistīta ar dažiem riska faktoriem (piemēram, pacienti ar pavājinātu imunitāti, politerapija ar imūnsupresantiem). Ārstiem jāpievērš uzmanība klīniskajiem simptomiem vai magnētiskās rezonanses izmeklējuma (MRI) atradēm, kas var liecināt par PML. MRI atrades var parādīties pirms klīniskajām pazīmēm vai simptomiem. Ja ir aizdomas par PML, ārstēšana ar ponezīmodu jāpārtrauc līdz PML izslēgšanai. Ja tā tiek apstiprināta, ārstēšana ar ponezīmodu ir pilnīgi jāpārtrauc.

Iepriekšēja un vienlaicīga ārstēšana ar pretaudzēju līdzekļiem, imūnmodulējošiem līdzekļiem vai imūnsupresantiem

Pacientiem, kuri lieto pretaudzēju, imūnmodulējošus vai imūnsupresīvus līdzekļus (tai skaitā kortikosteroīdus), vai pacientiem, kuri šīs zāles ir lietojuši iepriekš, pirms ponezīmoda terapijas uzsākšanas jāapsver iespējama nevēlama papildinoša ietekme uz imūno sistēmu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mainot terapiju no zālēm ar ilgstošu ietekmi uz imūno sistēmu, jāņem vērā šo zāļu eliminācijas pusperiods un darbības mehānisms, lai izvairītos no nevēlamas papildinošas ietekmes uz imūno sistēmu un vienlaicīgi mazinātu slimības reaktivācijas risku, uzsākot ponezimoda lietošanu.

Farmakokinētikas/farmakodinamikas modelēšana liecina, ka >90 % veselo pētāmo personu limfocītu skaits ir normalizējies 1 nedēļas laikā pēc ponezimoda terapijas pārtraukšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Izstrādes programmas laikā farmakodinamiskā iedarbība, piemēram, perifēro limfocītu skaita samazināšanās, normalizējās 1 nedēļas laikā pēc pēdējās devas lietošanas.

Lietojot imūnsupresantus, iespējama papildus ietekme uz imūno sistēmu, tādēļ līdz 1 nedēļai pēc ponezimoda pēdējās devas lietošanas jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vakcinācija

Klīniskie dati par vakcīnu efektivitāti un drošumu pacientiem, kuri lieto ponezimodu, nav pieejami. Ponezimoda terapijas laikā vakcinācijas efektivitāte var būt mazāka.

Nelietojiet dzīvas novājinātas vakcīnas, kamēr pacients lieto ponezimodu. Ja nepieciešama imunizācija ar dzīvām novājinātām vakcīnām, ponezimoda lietošana jāpārtrauc 1 nedēļu pirms plānotās vakcinācijas un 4 nedēļas pēc tās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Makulas tūska

Ponezimods paaugstina makulas tūskas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). Acs dibena, tai skaitā makulas oftalmoloģiska novērtēšana ir ieteicama visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas un vēlreiz jebkurā laikā, ja pacients ponezimoda terapijas laikā ziņo par jebkādam redzes izmaiņām.

Klīniskajos pētījumos pacientiem visu ponezimoda devu lietošanas gadījumā makulas tūskas rādītājs bija 0,7 %, lielākajai daļai pacientu bija riska faktori vai blakusslimības. Lielākā daļa gadījumu radās pirmajos 6 terapijas mēnešos.

Ponezimoda terapiju pacientiem ar makulas tūsku nedrīkst sākt, kamēr makulas tūska nav izzudusi.

Ponezimoda terapijas turpināšana pacientiem ar makulas tūsku nav vērtēta. Pacienti, kuriem ir makulas tūskas izraisīti ar redzi saistīti simptomi, jānovērtē un, ja tiek apstiprināta makulas tūska, ārstēšana ar ponezimodu ir jāpārtrauc. Pieņemot lēmumu par to, vai pēc makulas tūskas izzušanas ponezimoda terapiju atsākt, jāņem vērā iespējamie ieguvumi un risks konkrētam pacientam.

Makulas tūska pacientiem, kuriem anamnēzē ir uveīts vai cukura diabēts

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir uveīts, un pacientiem, kuriem ir cukura diabēts, terapijas laikā ar S1P receptoru modulatoriem ir paaugstināts makulas tūskas risks. Tādēļ šiem pacientiem pirms ponezimoda terapijas uzsākšanas regulāri jāizmeklē acs dibens, tai skaitā makula, un terapijas laikā jāveic papildu pārbaudes.

Ietekme uz elpošanu

Ar ponezimodu ārstētiem pacientiem novēroja no devas atkarīgu forsētas izelpas tilpuma 1 sekundes laikā (FEV₁) samazināšanos un plaušu oglekļa monoksīda difūzijas kapacitāte (DL_{CO}) samazināšanos, kas vairumā gadījumu radās pirmajā mēnesī pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ar ponezimoda terapiju saistītos elpceļu simptomus iespējams novērst, lietojot īslaicīgas darbības bēta₂ agonistu.

Ponezimods piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir smaga elpceļu slimība, plaušu fibroze vai hroniska obstruktīva plaušu slimība. Ja klīniski nepieciešams, ponezimoda terapijas laikā spirometriski jānovērtē elpošanas funkcija.

Aknu bojājums

Ar ponezimoto ārstētiem pacientiem var paaugstināties transamināžu līmenis (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ponezimoda terapijas uzsākšanas jāizvērtē nesen (t. i., pēdējo 6 mēnešu laikā) noteikts transamināžu un bilirubīna līmenis.

Pacienti, kuriem ārstēšanas laikā rodas par aknu darbības traucējumiem liecinoši simptomi, piemēram, neizskaidrojama slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, nogurums, anoreksija, izsitumi ar eozinofiliju, dzelte un/vai tumšs urīns, ir jākontrolē, vai neattīstās hepatotoksicitāte. Ja tiek apstiprināts nozīmīgs aknu bojājums (piemēram, ALAT 3 reizes pārsniedz NAR un kopējais bilirubīns 2 reizes pārsniedz NAR), ponezimoda lietošana ir jāpārtrauc.

Lai gan nav datu, kas pierādītu, ka pacientiem ar esošu aknu slimību ir paaugstināts palielinātu aknu funkcionālo testu rezultātu risks ponezimoda lietošanas laikā, lietojot ponezimodu pacientiem, kuriem anamnēzē ir nozīmīga aknu slimība, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Paaugstināts asinsspiediens

Ar ponezimoto ārstētiem pacientiem novērota neliela atgriezeniska asinsspiediena paaugstināšanās (vidējās izmaiņas mazākas par 3 mm Hg) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā ar ponezimodu regulāri jākontrolē un atbilstoši jāārstē asinsspiediens.

Ādas jaunveidojums

Tā kā ir iespējams ādas ļaundabīgu audzēju risks (skatīt 4.8. apakšpunktu), ar ponezimoto ārstētiem pacientiem jābrīdina, ka viņi nedrīkst atrasties saulē, ja neizmanto aizsarglīdzekli pret sauli. Šie pacienti nedrīkst vienlaicīgi saņemt fototerapiju ar UV-B-starojumu vai PUVA fotoķīmijterapiju.

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, ponezimods var kaitēt auglim. Auglim radītā riska dēļ ponezimods ir kontrindicēts grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto efektīvu kontracepciju (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāsaņem negatīvs grūtniecības testa rezultāts (skatīt 4.6. apakšpunktu). Tā kā ponezimoda eliminācijai no organisma nepieciešama aptuveni 1 nedēļa, sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ponezimoda terapijas laikā un 1 nedēļu pēc tās pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcija, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos.

Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms

Pacientiem, kuri saņem S1P receptoru modulatoru, retos gadījumos ir ziņots par mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindromu (PRES). Izstrādes programmas laikā ar ponezimoto ārstētiem pacientiem par šādiem notikumiem nav ziņots. Taču, ja ar ponezimoto ārstētam pacientam rodas kādi negaidīti neiroloģiski vai psihiski simptomi/pazīmes (piemēram, kognitīvās funkcijas traucējumi, uzvedības izmaiņas, kortikāli redzes traucējumi vai jebkādi citi neiroloģiski kortikāli simptomi/pazīmes), jebkāds simptoms/pazīme, kas liecina par intrakraniālā spiediena paaugstināšanos, vai paātrināta neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās, ārstam nekavējoties jāieplāno pilnīga fiziska un neiroloģiska izmeklēšana un jāapsver MRI. PRES simptomi parasti ir atgriezeniski, taču var attīstīties išēmisks insults vai cerebrāla asiņošana. Novēlota diagnostika un ārstēšana var izraisīt paliekošas neiroloģiskas sekas. Ja ir aizdomas par PRES, ārstēšana ar ponezimoto ir jāpārtrauc.

Slimības aktivitātes atjaunošanās pēc ponezimoda lietošanas izbeigšanas

Pēc S1P receptoru modulatora lietošanas pārtraukšanas retos gadījumos ir ziņots par smagu slimības paasinājumu, tai skaitā par slimības recidīvu. Jāapsver smaga slimības paasinājuma iespējamība pēc ponezimoda terapijas pārtraukšanas. Pacienti ir jānovēro, vai pēc ponezimoda terapijas pārtraukšanas

nerodas smags paasinājums un neatjaunojas augsta slimības aktivitāte, un nepieciešamības gadījumā jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt iepriekš).

Palīgvielas

Laktoze

Ponvory satur laktozi (skatīt 2. apakšpunktu). Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pretaudzēju, imūnmodulējošie vai imūnsupresīvie līdzekļi

Ponezimods nav pētīts kombinācijā ar pretaudzēju, imūnmodulējošiem vai imūnsupresīviem līdzekļiem. Vienlaicīgas terapijas gadījumā jāievēro piesardzība, jo šādas terapijas laikā un vairākas nedēļas pēc zāļu lietošanas ir papildinošas ietekmes uz imūno sistēmu risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Antiaritmiskie līdzekļi, QT intervālu pagarināšanas zāles, zāles, kas var samazināt sirdsdarbības ātrumu

Ponezimods nav pētīts pacientiem, kuri lieto QT intervālu pagarināšanas zāles (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bēta blokatori

Ponezimoda un propranolola vienlaicīgas lietošanas negatīvo hronotropisko ietekmi vērtēja šim nolūkam īpaši paredzētā farmakodinamiskās drošības pētījumā. Ponezimoda pievienošana propranololam līdzsvara koncentrācijā rada papildinošu ietekmi uz sirdsdarbības ātrumu.

Zāļu mijiedarbības pētījumā ponezimoda devas titrēšanas shēmu (skatīt 4.2. apakšpunktu) izmantoja pētāmām personām, kuras saņēma propranololu (80 mg) vienu reizi dienā līdzsvara koncentrācijā. Salīdzinot ar ponezimoda monoterapiju, lietošana kombinācijā ar propranololu izraisīja vidējā sirdsdarbības ātruma stundā samazināšanos pēc pirmās ponezimoda devas (2 mg) lietošanas par 12,4 sitieniem minūtē (90 % TI: no -15,6 līdz -9,1) un pēc pirmās ponezimoda devas (20 mg) lietošanas pēc devas titrēšanas – par 7,4 sitieniem minūtē (90 % TI: no -10,9 līdz -3,9). Nozīmīgas ponezimoda vai propranolola farmakokinētikas izmaiņas netika novērotas.

Vakcīnas

Vakcinēšana var būt mazāk efektīva, ja to ievada ārstēšanas ar ponezimodu laikā un līdz 1 nedēļai pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvu novājinātu vakcīnu lietošana var būt saistīta ar infekcijas risku un tādēļ no tās ponezimoda terapijas laikā un līdz 1 nedēļai pēc tā terapijas pārtraukšanas ir jāizvairās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citu zāļu ietekme uz ponezimodu

Zālēm, kas ir nozīmīgāko CYP vai UGT enzīmu inhibitori, nav raksturīga ietekme uz ponezimoda farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ponezimoda lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem dažādu metabolisma ceļu induktoriem (skatīt 5.2. apakšpunktu) var samazināt ponezimoda sistēmisko iedarbību. Nav skaidrs, vai šī samazināšanās ir klīniski nozīmīga.

Ponezimods nav P-gp, BCRP, OATP1B1 vai OATP1B3 transportvielu substrāts. Zālēm, kas ir šo transportvielu inhibitori, nav raksturīga ietekme uz ponezimoda farmakokinētiku.

Ponezimoda ietekme uz citām zālēm

Ponezimodam un tā metabolītiem nav raksturīga klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība saistībā ar CYP vai UGT enzīmiem vai transportvielām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Lietojot ponezimodu vienlaicīgi ar perorālu hormonālu kontracepcijas līdzekli (kas satur 1 mg noretisterona/noretindrona un 35 µg etinilestradiola), netika konstatēta klīniski nozīmīga farmakokinētiska mijiedarbība ar ponezimodu. Tādēļ nav paredzams, ka vienlaicīga ponezimoda lietošana samazinās hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Mijiedarbības pētījumi ar citus progestagēnus saturošiem perorāliem kontracepcijas līdzekļiem nav veikti; tomēr ponezimoda ietekme uz to iedarbību nav gaidāma.

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija sievietēm

Ponvory ir kontrindicēts sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto efektīvu kontracepciju (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pirms Ponvory terapijas uzsākšanas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jābūt negatīvam grūtniecības testa rezultātam, un šīs sievietes jākonsultē par nopietna riska iespējamību auglim un par nepieciešamību ponezimoda terapijas laikā lietot efektīvu kontracepciju. Tā kā pēc ārstēšanas pārtraukšanas ponezimoda eliminācijai no organisma ir nepieciešama aptuveni 1 nedēļa, iespējamais risks auglim var saglabāties, un sievietēm šajā laikā ir jālieto efektīva kontracepcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Specifiski pasākumi iekļauti arī veselības aprūpes speciālista kontrolesarakstā. Šie pasākumi ir jāīsteno pirms ponezimoda parakstīšanas pacientēm un terapijas laikā.

Ja ponezimoda terapija tiek pārtraukta grūtniecības plānošanas dēļ, jāņem vērā iespējama slimības aktivitātes atjaunošanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Ponvory ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lai gan nav datu par ponezimoda lietošanu grūtniecēm, pētījumi ar dzīvniekiem liecina par toksisku ietekmi uz reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja sievietei grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, ponezimoda lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Jāsniedz medicīniska konsultācija par nelabvēlīgas ietekmes uz augli risku saistībā ar terapiju (skatīt 5.3. apakšpunktu) un jāveic papildu izmeklējumi.

Pamatojoties uz klīnisko pieredzi ar pacientiem, kuri saņem citu sfingozīna S1P receptoru modulatoru, to lietošana ir saistīta ar paaugstinātu nozīmīgu iedzimtu anomāliju risku.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ponezimods vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pētījumā ar laktējošām žurkām ir konstatēta ponezimoda izdalīšanās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem nevar izslēgt. Ponvory nedrīkst lieto bērna barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Ponezimoda ietekme uz cilvēka fertilitāti nav novērtēta. Preklīnisko pētījumu dati neliecina, ka ponezimods būtu saistīts ar paaugstinātu samazinātas fertilitātes risku (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ponvory neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk ziņotās zāļu nevēlamās blakusparādības ir nazofaringīts (19,7 %), paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis (17,9 %) un augšējo elpceļu infekcija (11 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot ponezimodu kontrolētos klīniskos pētījumos un nekontrolētos pētījumu pagarinājumos, ir norādītas atbilstoši biežumam, biežākās reakcijas minot pirmās. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas	nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija	urīnceļu infekcija, bronhīts, gripa, rinīts, elpceļu infekcija, elpceļu vīrusu infekcija, faringīts, sinusīts, vīrusu infekcija, <i>herpes zoster</i> , laringīts, pneimoniya	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		limfopēnija, samazināts limfocītu skaits	
Psihiskie traucējumi		depresija, bezmiegs, trauksme	
Nervu sistēmas traucējumi		reibonis, hipoestēzija, miegainība, migrēna	
Acu bojājumi		makulas tūska	
Ausu un labirinta bojājumi		vertigo	
Sirds funkcijas traucējumi			bradikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		hipertensija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		aizdusa, klepus	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		dispepsija	sausa mute

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		muguras sāpes, artralģija, sāpes ekstremitātēs, saišu sastiepums	locītavu pietūkums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		nogurums, pireksija, perifēra tūska, diskomforta sajūta krūšu kurvī	
Izmeklējumi	paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis	paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, hiperholesterinēmija, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, paaugstināts C reaktīvā proteīna līmenis, paaugstināts transamināžu līmenis, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs	hiperkaliēmija

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Bradikardija

Trešās fāzes pētījumā OPTIMUM (skatīt 5.1. apakšpunktu) bradikardija, uzsākot terapiju (sinusa bradikardija, SĀ 1. dienā pierakstītajā EKG mazāks par 50 sitieniem minūtē), radās 5,8 % ar ponezimodu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 1,6 % pacientu, kuri saņēma 14 mg teriflunomīda. Pacientiem, kuriem radās bradikardija, simptomu parasti nebija. Visiem pacientiem bradikardija izzuda bez iejaukšanās un tās dēļ nebija jāpārtrauc ponezimoda lietošana. Pirmajā dienā 3 ar ponezimodu ārstētajiem pacientiem pēc devas lietošanas bija asimptomātisks SĀ 40 sitieni minūtē vai mazāks; visiem 3 pacientiem sākotnējais SĀ bija mazāks par 55 sitieniem minūtē.

Ponezimoda terapijas uzsākšana ir bijusi saistīta ar pārejošu AV impulsu pārvades aizkavēšanos, kas radās līdzīgā laikā kā novērotā SĀ samazināšanās devas titrēšanas laikā. AV impulsu pārvades aizkavēšanās izpaudās kā pirmās pakāpes AV blokāde (pagarināts PR intervāls EKG), kas pētījumā OPTIMUM radās 3,4 % ar ponezimodu ārstēto pacientu un 1,2 % pacientu, kuri saņēma 14 mg teriflunomīda. Pētījumā OPTIMUM netika novērota otrās pakāpes *Mobitz* I tipa (Venkebaha) AV blokāde. Impulsu pārvades traucējumi parasti bija īslaicīgi, asimptomātiski, izzuda 24 stundu laikā bez iejaukšanās un to dēļ nebija jāpārtrauc ponezimoda terapija.

Infekcijas

Trešās fāzes pētījumā OPTIMUM (skatīt 5.1. apakšpunktu) infekciju kopējais rādītājs ar ponezimodu ārstētiem pacientiem un tiem, kuri saņēma 14 mg teriflunomīda, bija līdzīgs (attiecīgi 54,2 % un 52,1 %). Nazofaringīts un vīrusu infekcijas ar ponezimodu ārstētiem pacientiem radās biežāk. Nopietnas un smagas infekcijas radās 1,6 % ar ponezimodu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 0,9 % pacientu, kuri saņēma 14 mg teriflunomīda.

Pētījumā OPTIMUM herpētisku infekciju rādītājs ar ponezimodu ārstētiem pacientiem bija tāds pats kā pacientiem, kuri saņēma 14 mg teriflunomīda (4,8 %).

Limfocītu skaita samazināšanās asinīs

Pētījumā OPTIMUM 3,2 % ar ponezimodu ārstēto pacientu un nevienam pacientam, kurš saņēma 14 mg teriflunomīda, limfocītu skaits bija mazāks par $0,2 \times 10^9/l$, un parasti, turpinot ponezimoda terapiju, šis rādītājs palielinājās virs $0,2 \times 10^9/l$.

Makulas tūska

Pētījumā OPTIMUM par makulas tūsku bija ziņots 1,1 % ar ponezimodu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar nevienu pacientu, kurš saņēma 14 mg teriflunomīda.

Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās

Pētījumā OPTIMUM ALAT trīs un piecas reizes pārsniedza normas augšējo robežu (NAR) attiecīgi 17,3 % un 4,6 % ar ponezimodu ārstēto pacientu, salīdzinot ar attiecīgi 8,3 % un 2,5 % pacientu, kuri saņēma 14 mg teriflunomīda. ALAT līmenis astoņas reizes pārsniedza NAR 0,7 % ar ponezimodu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 2,1 % pacientu, kuri saņēma 14 mg teriflunomīda. Vairumā gadījumu paaugstināšanās bija 6 vai 12 mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas. ALAT līmenis normalizējās pēc ponezimoda lietošanas pārtraukšanas. Vairumā gadījumu ALAT līmeņa palielināšanās $\geq 3 \times \text{NAR}$ izzuda, turpinot ponezimoda terapiju, bet pārējos gadījumos pēc terapijas pārtraukšanas. Klīniskajos pētījumos ponezimoda lietošanu pārtrauca, ja paaugstināšanās pārsniedza 3 reizes un pacientam bija ar aknu darbības traucējumiem saistīti simptomi.

Krampji

Pētījumā OPTIMUM par krampjiem tika ziņots 1,4 % ar ponezimodu ārstēto pacientu salīdzinājumā ar 0,2 % pacientu, kuri saņēma 14 mg teriflunomīda. Nav zināms, vai šie gadījumi bija saistīti ar MS ietekmi, ponezimodu vai abiem faktoriem.

Ietekme uz elpošanu

Ar ponezimodu ārstētiem pacientiem novēroja no devas atkarīgu forsētas izelpas tilpuma 1 sekundes laikā (FEV_1) samazināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pētījumā OPTIMUM lielākam ar ponezimodu ārstēto pacientu (19,4 %) īpatsvaram procentuālais prognozētais FEV_1 salīdzinājumā ar pētījuma sākumu bija samazinājies par vairāk nekā 20 %, salīdzinot ar 10,6 % pacientu, kuri saņēma 14 mg teriflunomīda. Pēc 2 gadiem procentuālā prognozētā FEV_1 samazināšanās salīdzinājumā ar pētījuma sākumu bija 8,3 % ar ponezimodu ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar 4,4 % pacientu, kuri saņēma 14 mg teriflunomīda. FEV_1 un DL_{CO} izmaiņas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ir daļēji atgriezeniskas. Pētījumā OPTIMUM 7 pacienti pārtrauca ponezimoda lietošanu ar plaušām saistītu nevēlamu blakusparādību (aizdusas) dēļ. Ponezimods ir pārbaudīts MS pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu astmu vai hronisku obstruktīvu plaušu slimību. FEV_1 izmaiņas šajā apakšgrupā bija līdzīgas kā apakšgrupā, kurā bija iekļauti pacienti bez plaušu darbības traucējumiem pētījuma sākumā.

Paaugstināts asinsspiediens

Pētījumā OPTIMUM ar ponezimodu ārstētajiem pacientiem sistoliskais asinsspiediens bija paaugstinājies vidēji par 2,9 mm Hg, bet diastoliskais asinsspiediens – par 2,8 mm Hg, salīdzinot ar attiecīgi 2,8 mm Hg un 3,1 mm Hg pacientiem, kuri saņēma 14 mg teriflunomīda. Paaugstinātu asinsspiedienu ponezimoda lietošanas gadījumā pirmo reizi konstatēja aptuveni 1 mēnesi pēc ārstēšanas uzsākšanas, un tas saglabājās, turpinot ārstēšanu. Asinsspiediena vērtības pēc ponezimoda terapijas pārtraukšanas parasti ir atgriezeniskas. Par hipertensiju kā par nevēlamu blakusparādību ziņots 10,1 % ar ponezimodu ārstēto pacientu un 9,0 % pacientu, kuri saņēma 14 mg teriflunomīda.

Ādas jaunveidojums

Pētījumā OPTIMUM ar ponezimodu ārstētiem pacientiem ziņots par vienu ļaundabīgas melanomas un diviem bazālo šūnu karcinomas gadījumiem (0,4 %), salīdzinot ar vienu bazālo šūnu karcinomas gadījumu (0,2 %) pacientiem, kuri saņēma 14 mg teriflunomīda. Saistībā ar citu S1P receptoru modulatoru ziņots par paaugstinātu ādas ļaundabīgu audzēju risku.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi un pazīmes

Pacientiem, kuri pārdozējuši ponezimodu, īpaši terapijas uzsākšanas/atsākšanas laikā, ir svarīgi novērot bradikardijas pazīmes un simptomus, kā arī AV impulsu pārvades blokādi, kas var arī ietvert

kontrolē 24 stundas diennaktī. Regulāri jānosaka pulsa rādītājs un asinsspiediens, kā arī jāpieraksta EKG (skatīt 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Terapija

Ponezimidam nav specifiska antidota. Ne ar dialīzi, ne ar plazmas apmaiņu nav iespējams izvadīt ponezimodu no organisma nozīmīgā daudzumā. Ponezimoda izraisīto sirdsdarbības ātruma samazināšanos iespējams novērst ar atropīnu.

Pārdozēšanas gadījumā jāpārtrauc ponezimoda lietošana, jānozīmē vispārēja atbalstoša ārstēšana, līdz klīniskā toksicitāte ir mazinājusies vai izzudusi. Ieteicams sazināties ar toksikoloģijas centru, lai saņemtu jaunākos ieteikumus par pārdozēšanas ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvie imūnsupresanti,
ATĶ kods: L04AA50

Darbības mehānisms

Ponezimods ir sfingozīna 1-fosfāta (S1P) receptoru 1 modulators. Ponezimods ar augstu afinitāti piesaistās S1P receptoram 1, kas atrodas uz limfocītiem.

Ponezimods bloķē limfocītu spēju izdalīties no limfmezgliem, mazinot perifērajās asinīs esošo limfocītu skaitu. Mehānisms, ar kādu ponezimods nodrošina terapeitisko ietekmi multiplās sklerozes gadījumā, var ietvert limfocītu migrācijas samazināšanu centrālajā nervu sistēmā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Imūnā sistēma

Veseliem brīvprātīgajiem, lietojot 5 mg un lielākas vienreizējas devas, ponezimods izraisīja no devas atkarīgu limfocītu skaita samazināšanos perifērajās asinīs, un vislielāko samazināšanos novēroja 6 stundas pēc zāļu lietošanas, ko izraisa atgriezeniska limfocītu sekvestrācija limfoidajos audos. Pēc septiņu 20 mg dienas devu lietošanas vislielākā absolūtā vidējā limfocītu skaita samazināšanās bija 26 % no sākotnējā skaita (650 šūnas/ μ l), ko novēroja 6 stundas pēc zāļu lietošanas. Tā skar perifēro asiņu B šūnas [CD19+] un T šūnas [CD3+], kā arī T līdzētājšūnu [CD3+CD4+] un T-citotoksisko [CD3+CD8+] šūnu apakškopas, bet NK šūnas nav skartas. T līdzētājšūnas pret ponezimoda ietekmi bija jutīgākas nekā T citotoksiskās šūnas.

Farmakokinētikas/farmakodinamikas modelēšana liecina, ka >90 % veselo pētāmo personu limfocītu skaits normalizējās 1 nedēļas laikā pēc terapijas pārtraukšanas. Izstrādes programmas laikā perifēro limfocītu skaits normalizējās 1 nedēļas laikā pēc ponezimoda lietošanas pārtraukšanas.

Pētījumā OPTIMUM pirmajā plānotajā novērošanas vizītē (15. dienā) pēc ponezimoda terapijas pārtraukšanas limfocītu skaits bija normalizējies 94 % pacientu un bija lielāks par $0,8 \times 10^9$ šūnām/l 99 % pacientu.

Sirdsdarbības ātrums un ritms

Uzsākot terapiju, ponezimods izraisa īslaicīgu un no devas atkarīgu sirdsdarbības ātruma samazināšanos un AV impulsu pārvades aizkavēšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). SĀ samazināšanās plato sasniedza, lietojot 40 mg vai lielākas devas, un ponezimoda terapijas laikā bradīaritmijas epizodes (AV blokādi) konstatēja biežāk nekā placebo lietošanas gadījumā. Šī ietekme sākas pirmajā stundā pēc zāļu lietošanas un maksimumu sasniedz 2–4 stundas pēc zāļu lietošanas. SĀ parasti

atjaunojas līmenī, kāds bija pirms zāļu lietošanas, 4–5 stundu laikā pēc zāļu lietošanas 1. dienā, un ietekme mazinās atkārtotas lietošanas laikā, kas liecina par pierašanu.

Pakāpeniski palielinot ponezimoda devu, SĀ samazināšanās ir mazāk izteikta, un *Mobitz* II tipa otrās vai augstākas pakāpes AV blokāde netika novērota.

Ponezimoda izraisīto SĀ samazināšanos iespējams novērst ar atropīnu.

Ietekme uz QT/QTc intervālu un sirds elektrofizioloģiju

Visaptverošā QT pētījumā, līdzsvara koncentrācijā lietojot supraterepitiskas ponezimoda devas 40 mg un 100 mg (kas attiecīgi 2 un 5 reizes pārsniedz ieteicamo uzturošo devu), ponezimoda terapija izraisīja nelielu individuāli koriģētā QT (QTcI) intervāla pagarināšanos, divpusējā 90 % ticamības intervāla (TI) augšējā robeža bija 11,3 ms (40 mg) un 14,0 ms (100 mg). Netika saņemta viennozīmīga informācija par palielinātu QTcI krasi atšķirīgo vērtību sastopamību saistībā ar ponezimoda terapiju – ne absolūtos skaitļos, ne kā izmaiņas no sākotnējā stāvokļa. Pamatojoties uz saistību starp koncentrāciju un ietekmi, 20 mg terapeitiskās devas lietošanas gadījumā nav gaidāma klīniski nozīmīga ietekme uz QTc intervālu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Plaušu darbība

Ar ponezimodu ārstētajām pētāmajām personām novēroja no devas atkarīgu absolūtā forsētas izelpas tilpuma 1. sekundē samazināšanos, un tas bija lielāks nekā pētāmajām personām, kuras lietoja placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ponezimoda efektivitāti vērtēja 3. fāzes pētījumā OPTIMUM, kas bija daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts, paralēlu grupu, ar aktīvu līdzekli kontrolēts pārākuma pētījums pacientiem ar recidivējošu MS (RMS), kurus ārstēja 108 nedēļas. Pētījumā bija iekļauti pacienti ar recidivējošu MS jau no paša slimības sākuma (RRMS vai SPMS ar recidīviem), Izvērstās invaliditātes statusa skalas (*Expanded Disability Status Scale; EDSS*) novērtējums 0-5,5, kuriem iepriekšējā gada laikā ir bijis vismaz viens recidīvs vai divi recidīvi iepriekšējo divu gadu laikā, vai arī ir vismaz viens gadolīniju uzkrājošs (Gd+) galvas smadzeņu bojājums MRI iepriekšējo 6 mēnešu laikā vai pētījuma sākumā.

Pacienti tika randomizēti, lai, sākot ar 14 dienu devas titrēšanas periodu, vienu reizi dienā saņemtu ponezimodu vai 14 mg teriflunomīda (skatīt 4.2. apakšpunktu). Neiroloģisku novērtēšanu veica ik pēc 12 nedēļām, kā arī iespējamā recidīva laikā. Galvas smadzeņu MRI veica pētījuma sākumā un 60. un 108. nedēļā.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija ikgadējais recidīvu rādītājs (*annualised relapse rate; ARR*) no pētījuma sākuma līdz pētījuma beigām (*end of study; EOS*). Iepriekš definētā hierarhiskā regresa testēšanas sekvence ietvēra primāro mērķa kritēriju un sekundāros mērķa kritērijus: kumulatīvs kombinēto unikālo aktīvo bojājumu skaits (*combined unique active lesions; CUAL*, definēts kā jaunu Gd+ T1 bojājumu un jaunu vai pieaugošu T2 bojājumu [bez bojājumu divkāršas pieskaitīšanas] skaits) no pētījuma sākuma līdz 108. nedēļai; laiks līdz 12 nedēļu apstiprinātai invaliditātes progresēšanai (*confirmed disability accumulation; CDA*) no pētījuma sākuma līdz pētījuma beigām; un laiks līdz 24 nedēļu CDA no pētījuma sākuma līdz EOS. 12 nedēļu CDA, kas tika definēts kā EDSS skalas novērtējuma palielināšanās par vismaz 1,5 punktiem pētāmajām personām, kurām EDSS novērtējums pētījuma sākumā bija 0, vai EDSS skalas novērtējuma palielināšanās par vismaz 1,0 punktu pētāmajām personām, kurām EDSS novērtējums pētījuma sākumā bija 1,0–5,0, vai arī EDSS skalas novērtējuma palielināšanās par vismaz 0,5 punktiem pētāmajām personām, kurām EDSS novērtējums pētījuma sākumā bija $\geq 5,5$, un ko apstiprināja pēc 12 nedēļām.

Pētījumā OPTIMUM 1133 pacienti tika randomizēti ponezimoda (N=567) vai 14 mg teriflunomīda (N=566) lietošanai; 86,4 % ar ponezimodu ārstēto pacientu un 87,5 % ar 14 mg teriflunomīda ārstēto pacientu pabeidza pētījumu atbilstoši protokolam. Demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji pētījuma sākumā starp terapijas grupām bija līdzsvarots. Pētījuma sākumā pacientu vidējais vecums bija 37 gadi (standartnovirze 8,74), 97 % bija baltās rases pārstāvji un 65 % bija sievietes. Slimības

vidējais ilgums bija 7,6 gadi, vidējais recidīvu skaits iepriekšējā gadā bija 1,3, un EDSS novērtējuma vidējā vērtība bija 2,6; 57 % pacientu iepriekš MS ārstēšanai nebija saņēmuši slimību modificējošu terapiju (SMT). Pētījuma sākumā 40 % ar ponezimoto ārstēto pacientu galvas smadzeņu MRI bija viens vai vairāk Gd+ T1 bojājumi (vidēji 1,9).

Rezultāti ir norādīti 3. tabulā. Analizējot pacientu populācijas ar atšķirīgu slimības aktivitātes līmeni pētījuma sākumā, tai skaitā ar aktīvu un ļoti aktīvu slimību, konstatēja, ka ponezimoda ietekme uz primārajiem un sekundārajiem mērķa kritērijiem bija tāda pati, kā kopējā populācijā.

3. tabula. Pētījuma OPTIMUM efektivitātes rezultāti

	Ponezimods 20 mg	Teriflunomīds 14 mg
Klīniskais mērķa kritērijs	N=567	N=566
Primārais mērķa kritērijs		
Vidējais ikgadējais recidīvu rādītājs ^a	0,202	0,290
Relatīvā rādītāja samazināšanās	30,5 % (p=0,0003)* (95 % TR: 15,2 %, 43,0 %)	
Pacienti ar vismaz vienu apstiprinātu recidīvu	29,3 %	39,4 %
Sekundārie mērķa kritēriji		
Apstiprināta invaliditātes progresēšana (CDA) ^b	N=567	N=566
Pacienti ^b ar 12 nedēļu CDA	10,8 %	13,2 %
Relatīvā riska samazināšanās ^c	17 % (p=0,2939) (95 % TR: -18 %, 42 %)	
Pacienti ^b ar 24 nedēļu CDA	8,7 %	10,5 %
Relatīvā riska samazinājums ^c	16 % (p=0,3720) (95 % TR: -24 %, 43 %)	
MRI mērķa kritēriji		
Kombinēto unikālo aktīvo bojājumu (CUAL) kopējais skaits	N=539	N=536
Vidējais CUAL skaits gadā ^d	1,41	3,16
Relatīvā samazināšanās	56 % (p<0,0001)* (95 % TR: 45,8 %, 63,6 %)	

Visas analīzes pamatojas uz pilnas analīzes kopu (*full analysis set; FAS*), kas ietver visus randomizētos pacientus. "N" apzīmē katrā mērķa kritērija analīzē iekļauto pacientu skaitu atbilstoši terapijas grupai.

^a Definēts kā apstiprinātu recidīvu skaits gadā līdz pētījuma beigām (negatīvas binominālas regresijas modelis ar stratifikācijas mainīgajiem (EDSS ≤ 3,5 salīdzinājumā ar EDSS > 3,5; DMT pēdējo 2 gadu laikā pirms randomizācijas [Jā/Nē]) un recidīvu skaits iepriekšējā gadā pirms iekļaušanas pētījumā (<=1, >=2) kā kovariātes).

^b Pamatojoties uz laiku līdz pirmajam 12 nedēļu/24 nedēļu CDA notikumam līdz pētījuma beigām (aprēķini pēc Kaplāna-Meijera [*Kaplan-Meier*] metodes 108. nedēļā).

^c Definēts kā laiks līdz 12 nedēļu/24 nedēļu CDA no pētījuma sākuma līdz pētījuma beigām (stratificēts *Cox* proporcionālā riska modelis, p vērtība, pamatojoties uz stratificēto *log rank* testu). Ar abām iepriekš definētām netiešām salīdzināšanas metodēm salīdzinājumā ar placebo konstatēja konsekvētu klīniski nozīmīgu ponezimoda ietekmi uz laiku līdz pirmajam 12 nedēļu CDA, netiešais salīdzinājums pēc saskaņošanas un korekcijas (*Matching-Adjusted Indirect Comparison; MAIC*) liecināja, ka salīdzinājumā ar placebo ponezimods samazināja 12 nedēļu CDA par 40 % (riska attiecība: 0,60 [95% TI: 0,34, 1,05]) un uz modeli balstīta metaanalīze (MBMA) liecināja, ka ponezimods 12 nedēļu CDA risku samazināja par 39 %, salīdzinot ar placebo (riskā attiecība: 0,61 [95 % TR: 0,47, 0,80]).

^d Definēts kā jaunu Gd+ T1 bojājumu un jaunu vai pieaugošu T2 bojājumu [bez bojājumu divkāršas pieskaitīšanas] summa gada laikā no pētījuma sākuma līdz 108. nedēļai (negatīvas binominālas regresijas modelis ar stratifikācijas faktoriem un Gd+ T1 bojājumi (ir/nav) pētījuma sākumā kā kovariātes).

* statistiski ticams saskaņā ar iepriekš definētu daudzējādības testu stratēģiju, TR: ticamības robežvērtības.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Ponvory vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās multiplās sklerozes ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ponezimoda farmakokinētika veselām pētāmām personām un pētāmām personām ar multiplo sklerozi ir līdzīga.

Ponezimoda farmakokinētikas profils liecināja par nelielu vai vidēju variabilitāti pētāmo personu starpā, aptuveni 6%–33 % visos pētījumos, un nelielu intraindividuālu variabilitāti, aptuveni 12% - 20%.

Uzsūkšanās

Ponezimoda maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2-4 stundas pēc devas lietošanas. 10 mg devas absolūtā perorālā biopieejamība ir 83,8 %.

Uztura ietekme

Uzturs klīniski nozīmīgi neietekmē ponezimoda farmakokinētiku, tādēļ ponezimodu drīkst lietot neatkarīgi no uztura.

Izkliede

Pēc intravenozas ievadīšanas veselām pētāmām personām ponezimoda izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir 160 l.

Ponezimods izteikti saistās ar plazmas proteīniem (> 99 %) un galvenokārt (78,5 %) tiek izklijēts pilnasiņu plazmas frakcijā. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka ponezimods viegli šķērso hematoencefālisko barjeru.

Biotransformācija

Pirms ekskrecijas ponezimods cilvēka organismā tiek plaši metabolizēts, lai gan galvenais plazmā cirkulējošais savienojums bija neizmainīts ponezimods. Cilvēka plazmā ir identificēti arī divi neaktīvi cirkulējoši metabolīti M12 un M13. M13 veido aptuveni 20 % un M12 veido 6 % no kopējās ar zālēm saistītās iedarbības. Abi metabolīti koncentrācijās, kādas tiek sasniegtas, lietojot ponezimoda terapeitiskās devas, pie SIP receptoriem ir neaktīvi.

In vitro pētījumi ar cilvēka aknu preparātiem liecina, ka ponezimoda metabolisms notiek ar vairāku konkrētu enzīmu sistēmu starpniecību, tai skaitā ar vairākiem CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A un CYP4F12), UGT (galvenokārt ar UGT1A1 un UGT2B7) un ne-CYP450 oksidatīviem enzīmiem bez būtiskas kāda atsevišķa enzīma līdzdalības.

In vitro pētījumi liecina, ka, lietojot 20 mg terapeitiskas devas vienu reizi dienā, ponezimodam un tā metabolītam M13 nepiemīt klīniski nozīmīgs zāļu savstarpējas mijiedarbības potenciāls saistībā ar CYP vai UGT enzīmiem vai transportvielām.

Eliminācija

Pēc vienreizējas intravenozas ievadīšanas ponezimoda kopējais klīrenss ir 3,8 l/stundā. Eliminācijas pusperiods pēc iekšķīgas lietošanas ir aptuveni 33 stundas.

Pēc vienreizējas iekšķīgas ¹⁴C-ponezimoda lietošanas 57–80 % devas atklāja fēcēs (16 % neizmainīta ponezimoda veidā) un 10–18 % – urīnā (neizmainītu ponezimodu neatklāja).

Linearitāte

Pēc ponezīmota iekšķīgas lietošanas pētītajā devu diapazonā (1-75 mg) C_{max} un AUC palielinājās aptuveni proporcionāli devai. Līdzsvara koncentrācijas līmenis ir aptuveni 2,0-2,6 reizes augstāks nekā lietojot vienu devu un tiek sasniegts pēc 4 dienas ilgas ponezīmota uzturošās devas lietošanas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pieaugušām pētāmām personām ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (pēc Kokrofta-Golta [*Cockcroft-Gault*] formulas aprēķinātais kreatinīna klīrenss (CrCl) ir 30–59 ml/min vidēji smagu un <30 ml/min smagu traucējumu gadījumā) nebija nozīmīgu ponezīmota C_{max} un AUC izmaiņu salīdzinājumā ar pētāmām personām, kurām ir normāla nieru darbība (CrCl>90 ml/min). Dialīzes ietekme uz ponezīmota farmakokinētiku nav pētīta. Tā kā ponezīmots izteikti saistās ar plazmas proteīniem (vairāk nekā 99 %), nav paredzams, ka dialīze izmainīs kopējo un nesaistītā ponezīmota koncentrāciju un, pamatojoties uz šiem apsvērumiem, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušām pētāmām personām bez MS ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi A, B un C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, N=8 katrā kategorijā), salīdzinot ar veselām pētāmām personām, ponezīmota $AUC_{0-\infty}$ bija palielinājies attiecīgi 1,3, 2,0 un 3,1 reizes. Pamatojoties uz lielākas pētāmo personu (N=1245) grupas farmakokinētikas vērtējumu, ietverot 55 pētāmās personas ar MS un viegliem aknu darbības traucējumiem (klasificēti pamatojoties uz Nacionālā Vēža institūta – Orgānu darbības traucējumu darba grupas [*National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group*] kritērijiem), tika aprēķināts, ka ponezīmota $AUC_{0-\infty}$ palielinājās 1,1 reizes, salīdzinājumā ar cilvēkiem ar normālu aknu darbību.

Ponezīmots ir kontrindicēts pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, jo var būt paaugstināts nevēlamo blakusparādību risks.

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo.

Vecums

Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti liecināja, ka vecums (diapazonā no 17 līdz 65 gadiem) būtiski neietekmē ponezīmota farmakokinētiku. Ponezīmots nav pētīts gados vecāku cilvēku populācijā (>65 gadi).

Dzimums

Dzimums klīniski nozīmīgu neietekmē ponezīmota farmakokinētiku.

Rase

Klīniski nozīmīgas farmakokinētikas atšķirības starp japāņu izcelsmes un baltās rases vai starp melnās un baltās rases pētāmām personām netika novērotas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pelēm, žurkām un suņiem pēc 4 nedēļas ilgas ponezīmota lietošanas novēroja īslaicīgu adaptīvu plaušu histiocitozi un plaušu masas palielināšanos, bet pēc 13–52 nedēļas ilgas lietošanas šo iezīmju vairs nebija vai tās bija mazāk izteiktas. Koncentrāciju, kuru lietojot nenovēro nelabvēlīgu ietekmi (*no-observed-adverse-effect levels; NOAEL*), attiecībā uz plaušu izmaiņām žurkām un suņiem noteica 4 nedēļu toksicitātes pētījumos, un tā bija saistīta ar C_{max} un AUC_{0-24} vērtībām, kas līdzīgas vai mazākas par sistēmisko iedarbību cilvēkam pēc cilvēkam ieteicamās devas (*recommended human dose; RHD*), t. i., 20 mg dienā, lietošanas.

Suņiem sirdī novērotie artēriju bojājumi bija radušies pēc hemodinamiskām izmaiņām. Zināms, ka suņi ir īpaši jutīgi pret hemodinamiskām izmaiņām sirdī, un ar tām saistītā toksicitāte var būt specifiska sugai un neliecina par iespējamo risku cilvēkam. Salīdzinot ar sistēmisko iedarbību cilvēkam, lietojot *RHD* 20 mg dienā, *NOAEL* suņiem bija 4,3 un 6,2 reizes augstāks nekā sistēmiskā iedarbība cilvēkam, pamatojoties uz AUC_{0-24} un C_{max} .

Genotoksicitāte un kancerogēnēze

In vitro un *in vivo* ponezimidam netika atklātas genotoksiskas īpašības.

Ponezimoda perorālas kancerogenitātes pētījumus veica ar pelēm un žurkām līdz 2 gadiem ilgi. Žurkām jaunveidojumus nenovēroja līdz pat lielākajai pārbaudītajai devai, kas atbilst ponezimoda iedarbībai plazmā (AUC), kas 18,7 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam, lietojot *RHD* 20 mg. Pelēm ponezimods palielināja kombinēto kopējo hemangiosarkomu un hemangiomu sastopamību visiem ārstētajiem tēviņiem un lielu devu saņēmušajām mātītēm. Mātītēm pārbaudītā mazākā deva ir koncentrācija, kuru lietojot nenovēroja iedarbību (*no-observed-effect level*; *NOEL*) attiecībā uz kancerogēnēzi, un AUC_{0-24} ir 2,4 reizes lielāks nekā sistēmiskā iedarbība cilvēkam, lietojot *RHD* 20 mg.

Fertilitāte un reproduktīvā toksicitāte

Ponezimods neietekmēja tēviņu un mātīšu fertilitāti, kad iedarbība plazmā (AUC) aptuveni 18 un 31 reizi (attiecīgi tēviņiem un mātītēm) pārsniedza kopējo iedarbību cilvēkam, lietojot *RHD* 20 mg dienā.

Lietojojot ponezimodu iekšķīgi grūsnām žurkām organogēnēzes periodā, tika konstatēta būtiska nevēlama ietekme uz embrija/augļa dzīvotspēju, augšanu un morfoloģisko attīstību. Novēroja arī teratogēnu ietekmi ar nozīmīgām skeleta un viscerālām anomālijām. Lietojot ponezimodu iekšķīgi grūsnām trusenēm organogēnēzes laikā, nedaudz biežāk novēroja augļu bojāeju pēc implantācijas un augļa patoloģijas (viscerālas un skeleta). Iedarbība plazmā (AUC) žurkām un trušiem, lietojot *NOAEL* (1 mg/kg dienā abām sugām), ir mazāka nekā cilvēkiem, lietojot *RHD* 20 mg dienā.

Lietojojot ponezimodu iekšķīgi žurku mātītēm visu grūsnības un laktācijas laiku, lielāko pārbaudīto devu saņēmušiem pēcnācējiem novēroja samazinātu mazuļu dzīvildzi un sliktāku ķermeņa masas palielināšanos, kā arī aizkavētu dzimumnobriešanu. F1 paaudzes mātīšu fertilitāte bija samazināta. AUC_{0-24} , lietojot *NOAEL* 10 mg/kg dienā, ir 1,2–1,5 reizes lielāks nekā cilvēkam, lietojot *RHD* 20 mg dienā. Ponezimodu atklāja F1 paaudzes mazuļu plazmā, kas liecina par iedarbību no laktējošu mātīšu piena.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kroskarmelozes nātrijs sāls
Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts
Mikrokristāliskā celuloze
Povidons K30
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Nātrijs laurilsulfāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze 2910
Laktozes monohidrāts
Makrogols 3350
Titāna dioksīds
Triacetīns

Ponvory 3 mg apvalkotās tabletes
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Ponvory 4 mg apvalkotās tabletes
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

Ponvory 5 mg apvalkotās tabletes
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Ponvory 7 mg apvalkotās tabletes
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Ponvory 8 mg apvalkotās tabletes
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

Ponvory 9 mg apvalkotās tabletes
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Ponvory 10 mg apvalkotās tabletes
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Ponvory 20 mg apvalkotās tabletes
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Al/Al blisteris ar desikantu sastāv no laminētas Al auksti velmētas plēves ar iestrādātu desikantu un laminētas Al pārklājuma plēves, caur kuru iespējams izspiest tableti.

Ārstēšanas uzsākšanas iepakojums

Katrā blisteriekājumā ar 14 apvalkotām tabletēm 2 nedēļu terapijas kursam ir:

- 2 apvalkotās tabletes pa 2 mg
- 2 apvalkotās tabletes pa 3 mg
- 2 apvalkotās tabletes pa 4 mg
- 1 apvalkotā tablete pa 5 mg
- 1 apvalkotā tablete pa 6 mg
- 1 apvalkotā tablete pa 7 mg
- 1 apvalkotā tablete pa 8 mg
- 1 apvalkotā tablete pa 9 mg
- 3 apvalkotās tabletes pa 10 mg

Ponvory 20 mg apvalkotās tabletes (uzturošās terapijas iepakojums)

Iepakojumā pa 28 apvalkotām tabletēm vai vairāku kastīšu iepakojums ar 84 apvalkotām tabletēm (trīs kastītes ar 28 apvalkotām tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Ponvory laišanas tirdzniecībā katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar vietējo kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tai skaitā par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un jebkuriem citiem programmas aspektiem.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā Ponvory tirgo, visi veselības aprūpes speciālisti (VAS), kuri varētu parakstīt Ponvory, būtu saņēmuši veselības aprūpes speciālistiem paredzēto informatīvo paketi, kurā ir iekļauta šāda informācija:

- informācija par to, kur atrast jaunāko Ponvory zāļu aprakstu (ZA);
- veselības aprūpes speciālista kontrolsaraksts;
- ceļvedis pacientam/aprūpētājam;
- grūtniecībai specifiska pacienta atgādinājuma kartīte.

Veselības aprūpes speciālista kontrolsaraksts

Veselības aprūpes speciālista kontrolsarakstā jābūt iekļautiem šādai svarīgākajai informācijai:

- devas palielināšana, uzsākot ārstēšanu:
 - uzsāciet ārstēšanu 1. dienā, lietojot vienu 2 mg tableti iekšķīgi vienu reizi dienā, un pēc tam turpiniet 14 dienu devas titrēšanas shēmu, kas norādīta turpmāk tabulā:

Titrēšanas diena	Dienas deva
1. un 2. diena	2 mg
3. un 4. diena	3 mg
5. un 6. diena	4 mg
7. diena	5 mg
8. diena	6 mg
9. diena	7 mg
10. diena	8 mg
11. diena	9 mg
12., 13. un 14. diena	10 mg

Pēc devas titrēšanas pabeigšanas ieteicamā Ponvory uzturošā deva ir viena 20 mg tablete iekšķīgi vienu reizi dienā.

- Ponvory terapijas atsākšana pēc ārstēšanas pārtraukuma ārstēšanas uzsākšanas laikā vai uzturošās terapijas periodā:
 - ja ir izlaistas mazāk nekā 4 secīgas devas, ārstēšana jāatsāk ar pirmo izlaisto devu;
 - ja ir izlaistas 4 vai vairāk secīgas devas, ārstēšana jāatsāk ar titrēšanas shēmā 1. dienai paredzēto devu (2 mg) (jauns ārstēšanas uzsākšanas iepakojums).Ja devas titrēšanas vai uzturošās terapijas periodā ir izlaistas 4 vai vairāk secīgas Ponvory devas, ieteicama tāda pati pirmās devas uzraudzība kā ārstēšanas uzsākšanas laikā.
- Obligātās prasības pirms ārstēšanas uzsākšanas

Pirms pirmās Ponvory devas

- Pierakstiet elektrokardiogrammu (EKG), lai noteiktu, vai ir nepieciešama uzraudzība pēc pirmās devas lietošanas. Pacientiem ar noteiktiem esošiem traucējumiem pēc pirmās devas lietošanas ieteicama uzraudzība (skatīt turpmāk).
- Pārskatiet pilnas asins ainas un leikocitārās formulas (tai skaitā limfocītu skaita) rezultātus, kas iegūti 6 mēnešu laikā pirms ārstēšanas uzsākšanas vai pēc iepriekšējās terapijas pārtraukšanas.
- 6 mēnešu laikā pirms ārstēšanas uzsākšanas veiciet aknu funkcionālo testu (nosakot transamināžu, bilirubīna līmeni).
- Pirms ārstēšanas uzsākšanas novērtējiet acs dibenu, tai skaitā makulas stāvokli. Pacientiem ar makulas tūska Ponvory terapiju nedrīkst sākt, kamēr makulas tūska nav izzudusi.
- Pirms ārstēšanas uzsākšanas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāsaņem negatīvs grūtniecības testa rezultāts.
- Pacientiem, kuriem anamnēzē nav VAS apstiprināta saslimšana ar vējbakām vai kuru medicīniskajos dokumentos nav minēts pilns vakcinācijas kurss pret VZV, jānosaka *varicella zoster* vīrusa (VZV) antivielas. Ja antivielu testa rezultāts ir negatīvs, ieteicama vakcinācija vismaz 4 nedēļas pirms Ponvory terapijas uzsākšanas, lai būtu sasniegta vakcinācijas maksimālā iedarbība.
- Pacientiem, kuriem ir smaga aktīva infekcija, Ponvory terapijas uzsākšana ir jāatliek līdz šīs infekcijas izzušanai.
- Jāpārskata pašlaik vai iepriekš lietotās imūnsupresīvās vai imūnmodulējošās zāles. Ja pacienti lieto pretaudzēju, līdzekļus vai ja šīs zāles ir lietotas iepriekš, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāapsver iespējamā nevēlamā papildinošā ietekme uz imūno sistēmu.

- Jānosaka, vai pacienti lieto zāles, kas var palēnināt sirdsdarbību vai antrioventrikulāro (AV) impulsu pārvadi.

Uzraudzība pēc pirmās devas lietošanas

- Ieteicama pacientiem, kuriem ir sinusa bradikardija (sirdsdarbības ātrums < 55 sitieniem minūtē), pirmās vai otrās pakāpes (*Mobitz I* tipa) AV blokāde vai anamnēzē vairāk nekā 6 mēnešus pirms ārstēšanas uzsākšanas ir bijis miokarda infarkts vai radusies sirds mazspēja un šobrīd stāvoklis ir stabils.
 - 4 stundas pēc pirmās devas lietošanas pacienti jākontrolē, vai nerodas bradikardijas pazīmes un simptomi, vismaz reizi stundā izmērot pulsu un asinsspiedienu.
 - Šiem pacientiem 4 stundu novērošanas perioda noslēgumā jāpieraksta EKG.
 - Kontrole jāturpina līdz simptomu izzušanai, ja:
 - sirdsdarbības ātrums 4 stundas pēc zāļu lietošanas ir < 45 sitieniem minūtēm;
 - sirdsdarbības ātrums 4 stundas pēc zāļu lietošanas ir zemākā vērtība pēc zāļu lietošanas, vai
 - EKG 4 stundas pēc zāļu devas lietošanas ir redzama pirmreizēja otrās vai augstākas pakāpes AV blokāde.
 - Ja nepieciešama farmakoterapija, kontrole jāturpina visu nakti un jāatkārto 4 stundas pēc otrās devas lietošanas.
- Lai noteiktu kopējo ieguvuma un riska attiecību un piemērotāko uzraudzības stratēģiju, turpmāk minētajiem pacientiem pirms Ponvory terapijas uzsākšanas nepieciešama kardiologa konsultācija:
 - pacientiem, kuriem ir nozīmīgi pagarināts QT intervāls (QTc >500 ms) vai kuri jau tiek ārstēti ar QT intervālu pagarinošām zālēm, kurām piemīt aritmogēnas īpašības (*torsades de pointes* risks);
 - pacientiem ar priekškambaru plandīšanos/mirdzēšanu vai tādām aritmijām, kuras ārstē ar Ia klases (piemēram, hinidīnu, prokainamīdu) vai III klases (piemēram, amiodaronu, sotalolu) antiaritmiskiem līdzekļiem;
 - šo zāļu lietošana nav ieteicama pacientiem ar nestabilu sirds išēmisko slimību, dekompensētu sirds mazspēju, kas radusies vairāk nekā 6 mēnešus pirms ārstēšanas uzsākšanas, kuriem anamnēzē ir sirdsdarbības apstāšanās, cerebrovaskulāra slimība (TIL, insults, kas radies vairāk nekā 6 mēnešus pirms ārstēšanas uzsākšanas) un nekontrolēta hipertensija, jo šiem pacientiem nozīmīga bradikardija var būt grūti panesama;
 - pacientiem, kuriem anamnēzē ir *Mobitz II* tipa otrās pakāpes AV blokāde vai augstākas pakāpes AV blokāde, sinusa mezgla vājuma sindroms vai sinoatriāla blokāde;
 - pacientiem, kuriem anamnēzē ir recidivējoša sinkope vai simptomātiska bradikardija;
 - pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem terapiju ar zālēm, kas palēnina sirdsdarbību (piemēram, ar bēta blokatoriem, nedihidropiridīna kalcija kanālu blokatoriem diltiazemu un verapamilu un citām zālēm, kas var samazināt sirdsdarbības ātrumu, piemēram, ar digoksīnu), jāapsver nepieciešamība mainīt terapiju uz zālēm, kas neizraisa sirdsdarbības ātruma samazināšanos. Lietojot šīs zāles vienlaicīgi Ponvory terapijas uzsākšanas laikā, var rasties smaga bradikardija un sirdsdarbības blokāde.
 - Ponvory ir kontrindicēts šādiem pacientiem:
 - pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām;
 - pacientiem, kuriem ir imūndeficīts;
 - pacientiem, kuriem pēdējo 6 mēnešu laikā ir bijis miokarda infarkts, nestabila stenokardija, insults, TIL, dekompensēta sirds mazspēja, kuras dēļ bija nepieciešama hospitalizācija, vai arī III/IV funkcionālās klases sirds mazspēja pēc Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (NYHA) klasifikācijas;
 - pacientiem, kuriem ir *Mobitz II* tipa otrās pakāpes AV blokāde, trešās pakāpes AV blokāde vai sinusa mezgla vājuma sindroms, izņemot gadījumus, kad pacientam ir implantēts funkcionējošs elektrokardiostimulators;

- pacientiem ar smagām aktīvām infekcijām un pacientiem ar aktīvām hroniskām infekcijām;
 - pacientiem ar aktīviem ļaundabīgiem audzējiem;
 - pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumi (attiecīgi B un C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas);
 - grūtniecēm un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto efektīvu kontracepciju.
- Ponvory samazina limfocītu skaitu perifērajās asinīs. Visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas jāpārskata pilnas asinsainas un leukocitārās formulas (tai skaitā limfocītu skaita) rezultāti, kas iegūti 6 mēnešu laikā pirms ārstēšanas uzsākšanas vai pēc iepriekšējās terapijas pārtraukšanas. Pilnu asinsainu ieteicams periodiski novērtēt arī ārstēšanas laikā. Ja tiek apstiprināts, ka absolūtais limfocītu skaits ir $<0,2 \times 10^9/l$, Ponvory terapija ir jāpārtrauc, līdz līmenis atkal sasniedz $>0,8 \times 10^9/l$. Pēc tam var apsvērt Ponvory lietošanas atsākšanu.
 - Ponvory piemīt imūnsupresīva ietekme, kas pacientiem rada noslieci uz infekcijām, tai skaitā oportūnistiskām infekcijām, kas var būt letālas, un var paaugstināt ļaundabīgu slimību risku, īpaši ļaundabīgu ādas audzēju risku. Pacienti rūpīgi jāuzrauga, īpaši tie, kuriem ir blakusslimības vai zināmi riska faktori, piemēram, iepriekšēja imūnsupresīva terapija. Terapijas pārtraukšana pacientiem ar paaugstinātu infekciju vai ļaundabīgu audzēju risku jāizvērtē katrā konkrētā gadījumā.
 - Pacientiem ar smagām aktīvām infekcijām jāatliek Ponvory terapijas uzsākšana, līdz infekcija ir izzudusi. Nopietnas infekcijas laikā jāapsver ārstēšanas pārtraukšana. Papildinošas ietekmes uz imūno sistēmu riska dēļ pretaudzēju, imūnmodulējošie vai imūnsupresīvie līdzekļi vienlaicīgi jālieto piesardzīgi arī pacientiem, kuri šādus līdzekļus ir lietojuši iepriekš. Šī paša iemesla dēļ lēmums par ilgstošu vienlaicīgu terapiju ar kortikosteroīdiem jāpieņem pēc rūpīgas izvērtēšanas, un jāņem vērā zāļu ar ilgstošu ietekmi uz imūno sistēmu eliminācijas pusperiods un darbības mehānisms, kad terapijas maiņas dēļ šo zāļu lietošana tiek pārtraukta.
 - Ieteicams vērot, vai nerodas ādas ļaundabīgi audzēji. Jābrīdina pacienti, ka viņi nedrīkst uzturēties saulē un UV staros bez aizsarglīdzekļiem. Pacienti nedrīkst vienlaicīgi saņemt fototerapiju ar ultravioleto B (UVB) starojumu vai psoralēnu un A ultravioletā starojuma fotoķīmijterapiju (PUVA). Pacienti, kuriem jau ir ādas bojājumi, un pacienti, kuriem ādas bojājumi rodas pirmo reizi vai izmainās, jānosūta pie dermatologa atbilstošas kontroles noteikšanai.
 - Pacientiem jānorāda, ka ārstēšanas laikā un līdz 1 nedēļai pēc Ponvory pēdējās devas viņiem nekavējoties jāziņo zāļu parakstītājam par infekciju pazīmēm un simptomiem. Arī ārstiem rūpīgi jānovēro pacienti, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi.
 - Ja ir aizdomas par kriptokoku meningītu (CM), ārstēšana ar Ponvory jāpārtrauc līdz kriptokoku infekcijas izslēgšanai. Ja tiek diagnosticēts KM, jāsāk atbilstoša ārstēšana.

Ar citiem sfingozīna-1-fosfāta (S1P) receptoru modulatoriem ārstētiem pacientiem ziņots par letāla KM un diseminētu kriptokoku infekciju gadījumiem.

- Ārstiem jāpievērš uzmanība klīniskajām pazīmēm un simptomiem vai magnētiskās rezonanses izmeklējuma (MRI) atradēm, kas liecina par progresējošu multifokālu leukoencefalopātiju (PML) – Džona Kaningema [*John Cunningham*] poliomas vīrusa izraisītu oportūnistisku galvas smadzeņu vīrusa infekciju. Ja ir aizdomas par PML, ārstēšana ar Ponvory jāpārtrauc līdz PML izslēgšanai. Ja PML tiek apstiprināta, ārstēšana ar Ponvory ir pilnīgi jāpārtrauc.

Pacientiem, kuri ārstēti ar citu S1P receptoru modulatoru un citiem multiplās sklerozes (MS) ārstēšanas līdzekļiem, ziņots par PML gadījumiem.

- Dzīvu novājinātu vakcīnu lietošana var būt saistīta ar infekcijas risku un tādēļ no tās ir jāizvairās ārstēšanas laikā ar Ponvory un vienu nedēļu pēc terapijas pārtraukšanas. Ja

nepieciešama imunizācija ar dzīvu novājinātu vakcīnu, Ponvory terapija ir jāpārtrauc 1 nedēļu pirms plānotās vakcinēšanas un 4 nedēļas pēc tās.

- Visiem pacientiem ieteicama acs dibena, tai skaitā makulas oftalmoloģiska izmeklēšana:
 - pirms ārstēšanas ar Ponvory uzsākšanas;
 - jebkurā laikā, ja pacients ziņo par jebkādam redzes izmaiņām Ponvory terapijas laikā. Ponezīmoda terapiju nedrīkst sākt pacientiem ar makulas tūsku, kamēr tā nav izzudusi. Pacienti, kuriem ir makulas tūskas izraisīti ar redzi saistīti simptomi, jānovērtē un, ja tiek apstiprināta makulas tūska, ārstēšana ar Ponvory ir jāpārtrauc. Pēc makulas tūskas izzušanas pirms ārstēšanas atsākšanas jāapsver Ponvory iespējamie ieguvumi un risks.
 - Pacientiem, kuriem anamnēzē ir uveīts vai cukura diabēts, pirms ponezīmoda terapijas uzsākšanas regulāri jāizmeklē acs dibens, tai skaitā makula, un terapijas laikā jāveic papildu pārbaudes.
- Ponvory ir kontrindicēts grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto efektīvu kontracepciju.
 - Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms ārstēšanas uzsākšanas jābūt negatīvam grūtniecības testa rezultātam; grūtniecības tests ārstēšanas laikā jāatkārto ar atbilstošiem starplaikiem.
 - Pirms Ponvory terapijas uzsākšanas un terapijas laikā sievietes ar reproduktīvo potenciālu jākonsultē par iespējamo nopietno risku auglim Ponvory terapijas laikā; konsultācijā jāizmanto grūtniecībai specifiskā pacientes atgādinājuma kartīte.
 - Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā ar Ponvory un vismaz 1 nedēļu pēc ārstēšanas pārtraukšanas jālieto efektīva kontracepcija.
 - Ārstēšana ar Ponvory jāpārtrauc vismaz 1 nedēļu pirms mēģinājuma ieņemt bērnu.
 - Pārtraucot ārstēšanu ar Ponvory grūtniecības vai bērna ieņemšanas mēģinājumu dēļ, slimības aktivitāte var atjaunoties.
 - Ja sievietei grūtniecība iestājas ārstēšanas laikā, Ponvory lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Jāsūniedz medicīniska konsultācija par nelabvēlīgas ietekmes uz augli risku saistībā ar Ponvory terapiju un jāveic papildu izmeklējumi.
 - Ponvory nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.
 - Ārsti ir aicināti iesaistīt grūtnieces Ponvory Grūtniecības iznākumu pastiprinātā uzraudzībā (*Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring, POEM*) vai arī grūtnieces šajā reģistrā sevi var iekļaut pašas.
- Pacientiem, kuri lieto Ponvory, var paaugstināties transamināžu un bilirubīna līmenis. Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāpārskata aknu funkcionālo testu rezultāti, kas iegūti pēdējo 6 mēnešu laikā. Pacienti, kuriem ārstēšanas ar Ponvory laikā ir simptomi, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, ir jākontrolē, vai nerodas hepatotoksicitāte, un, ja tiek apstiprināts nozīmīgs aknu bojājums (piemēram, alanīna aminotransferāzes [ALAT] līmenis 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR) un kopējā bilirubīna līmenis 2 reizes pārsniedz NAR), ārstēšana ir jāpārtrauc.
- Ponvory var izraisīt plaušu darbības pavājināšanos. Ja klīniski nepieciešams, Ponvory terapijas laikā spirometriski jānovērtē elpošanas funkcija.
- Ponvory terapijas laikā regulāri jākontrolē asinsspiediens.
- Ar Ponvory ārstētiem pacientiem ziņots par krampjiem. Ārstiem jāpievērš uzmanība krampjiem, īpaši tiem pacientiem, kuriem ir krampji anamnēzē vai epilepsija ģimenes anamnēzē.
- Pacientiem, kuri saņem S1P receptoru modulatoru, retos gadījumos ir ziņots par mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindromu (PRES). Ja ar Ponvory ārstētam pacientam rodas negaidītas neiroloģiskas vai psihiatriskas pazīmes vai simptomi, par paaugstinātu intrakraniālo spiedienu liecinošas pazīmes vai simptomi, vai paātrinās neiroloģiskā stāvokļa pasliktināšanās, nekavējoties jānozīmē pilna fiziska un neiroloģiska izmeklēšana un jāapsver MRI. PRES

simptomi parasti ir atgriezeniski, taču var attīstīties išēmisks insults vai cerebrāla asiņošana. Novēlota diagnostika un ārstēšana var izraisīt paliekošas neiroloģiskas sekas. Ja ir aizdomas par PRES, ārstēšana ar Ponvory ir jāpārtrauc.

Pacienta/aprūpētāja ceļvedis

Pacienta/aprūpētāja ceļvedī ir jābūt iekļautai šādai galvenajai informācijai:

- kas ir Ponvory un kā šīs zāles darbojas;
 - kas ir multiplā skleroze;
 - pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientiem rūpīgi jāizlasa lietošanas instrukcija un tā jāsaģlabā, lai ārstēšanas laikā nepieciešamības gadījumā tajā varētu ieskatīties;
 - pacientiem pirms pirmās Ponvory devas saņemšanas ir jāpieraksta EKG, lai noteiktu, vai ir nepieciešama pirmās devas uzraudzība. EKG ir jāpieraksta arī pirms terapijas atsākšanas, ja tika izlaistas 4 vai vairāk secīgas devas;
 - uzsākot ārstēšanu ar Ponvory, pacientiem jāizmanto ārstēšanas uzsākšanas iepakojums un jāievēro 14 dienu devas titrēšanas shēma;
 - pacientiem nekavējoties jāziņo zāļu parakstītājam par pazīmēm un simptomiem, kas pēc pirmās Ponvory devas lietošanas liecina par lēnu sirdsdarbību (piemēram, reibonis, vertigo, slikta dūša un sirdsklauves);
 - ārstēšanas pārtraukuma gadījumā (t. i., ir izlaistas 4 vai vairāk secīgas devas) pacientiem jāsaģinās ar zāļu parakstītāju. Pacienti nedrīkst atsākt ārstēšanu ar Ponvory, kamēr nav konsultējušies ar zāļu parakstītāju, jo ārstēšana var būt jāatsāk ar jaunu ārstēšanas uzsākšanas iepakojumu;
 - Pirms saņemt pirmo Ponvory devu, pacientiem ir jābūt nesēniem (pēdējo 6 mēnešu laikā vai pēc iepriekšējās terapijas pārtraukšanas) veiktai asins analīzei asins šūnu skaita noteikšanai;
 - pacientiem, kuri nav bijuši inficēti ar VZV (vējbakām) vai kuri iepriekš nav vakcināti pret VZV, ieteicams veikt testu un, ja nepieciešams, vakcinēties vismaz 4 nedēļas pirms Ponvory terapijas uzsākšanas;
 - pacientiem Ponvory terapijas laikā un līdz 1 nedēļai pēc pēdējās Ponvory devas nekavējoties jāziņo zāļu parakstītājam par jebkādam infekcijas pazīmēm un simptomiem ;
 - Pacienta redze ir jāpārbauda pirms ārstēšanas uzsākšanas; pacientiem Ponvory terapijas laikā un līdz 1 nedēļai pēc ārstēšanas pārtraukšanas nekavējoties jāziņo zāļu parakstītājam par jebkādam redzes traucējumu pazīmēm un simptomiem;
 - Ponvory nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto efektīvu kontracepciju. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu:
 - gan pirms ārstēšanas uzsākšanas, gan regulāri pēc tam no zāļu parakstītāja jāsaņem informācija par kaitīgas ietekmes uz augli risku saistībā ar Ponvory terapiju;
 - pirms Ponvory terapijas uzsākšanas jābūt negatīvam grūtniecības testa rezultātam;
 - Ponvory terapijas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc Ponvory terapijas pabeigšanas jālieto efektīva kontracepcija. Pacientēm ieteicams pārrunāt ar ārstu efektīvas kontracepcijas metodes;
 - no zāļu parakstītāja jāsaņem informācija, ka, pārtraucot ārstēšanu ar Ponvory grūtniecības vai bērna ieņemšanas mēģinājumu dēļ, slimības aktivitāte var atjaunoties;
 - par grūtniecības (plānotas vai neplānotas) iestāšanos Ponvory terapijas laikā vai līdz 1 nedēļai pēc Ponvory terapijas noslēguma nekavējoties jāziņo zāļu parakstītājam;
 - ja terapijas laikā iestājas grūtniecība, Ponvory lietošana nekavējoties jāpārtrauc;
 - nelietojiet Ponvory barošanas ar krūti laikā.
- Papildu informāciju un norādījumus par kontracepciju, grūtniecību un barošanu ar krūti skatīt grūtniecībai specifiskajā pacienta atgādinājuma kartītē.
- pirms terapijas uzsākšanas jāveic aknu funkcionālie testi; pacientiem nekavējoties jāziņo zāļu parakstītājam par pazīmēm vai simptomiem, kas liecina par aknu darbības traucējumiem (piemēram, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, nogurums, ēstgribas zudums, ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā, tumšs urīns);
 - pacientiem nekavējoties jāziņo zāļu parakstītājam par pirmreizēju vai pastiprinātu elpošanas traucējumu pazīmēm un simptomiem (piemēram, elpas trūkumu);

- Ponvory terapijas laikā regulāri jākontrolē asinsspiediens;
- ar Ponvory ārstētiem pacientiem ziņots par ādas ļaundabīgiem audzējiem. Pacientiem jāierobežo atrašanās saulē un UV starojumā, piemēram, valkājot aizsargapģērbu un regulāri uzklājot aizsarglīdzekli pret sauli ar augstu aizsardzības faktoru. Pacientiem nekavējoties jāinformē zāļu parakstītājs, ja viņiem ādā rodas mezgliņi (piemēram, spīdīgi, pārļveida mezgliņi), plankumi vai atklātas čūliņas, kas nesadzīst pāris nedēļu laikā. Ādas vēža simptomi var būt ādas audu patoloģiska augšana vai izmaiņas (piemēram, neparastas dzimumzīmes) ar krāsas, formas vai izmēra izmaiņām laika gaitā;
- pacientiem jāinformē zāļu parakstītājs, ja viņu vai ģimenes anamnēzē ir epilepsija;
- pacientiem nekavējoties jāziņo zāļu parakstītājam par pazīmēm vai simptomiem, kas liecina par PRES (t. i., pēkšņas stipras galvassāpes, pēkšņš apjukums, pēkšņš redzes zudums vai citas redzes izmaiņas, krampji).

Grūtniecībai specifiska pacientes atgādinājuma kartīte

Grūtniecībai specifiskā pacientes atgādinājuma kartītē, kas paredzēta sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, jāiekļauj šāda galvenā informācija:

- Ponvory ir kontrindicēts grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto efektīvu kontracepciju;
- zāļu parakstītāji pirms ārstēšanas uzsākšanas un regulāri pēc tam sniegs padomu par Ponvory kaitīgo ietekmi uz augli un pasākumiem, kas jāveic šī riska mazināšanai;
- sievietēm ar reproduktīvo potenciālu Ponvory terapijas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc terapijas noslēguma jālieto efektīva kontracepcija. Pacientēm ir ieteicams pārrunāt ar ārstu efektīvas kontracepcijas metodes;
- pirms Ponvory terapijas uzsākšanas jāveic grūtniecības tests un tā negatīvais rezultāts jāapstiprina zāļu parakstītājam. Terapijas laikā grūtniecības tests jāveic atkārtoti ar piemērotiem starplaikiem;
- ja sievietei iestājas grūtniecība, viņai rodas aizdomas par grūtniecību vai viņa pieņem lēmumu pieļaut grūtniecības iestāšanos, Ponvory terapija nekavējoties jāpārtrauc un jākonsultējas ar ārstu par nevēlamās ietekmes uz augli risku. Jāveic novērošanas izmeklējumi. Pacientēm nekavējoties jāziņo zāļu parakstītājiem par grūtniecību (gan plānotu, gan neplānotu), kas iestājas Ponvory terapijas laikā un līdz 1 nedēļai pēc ārstēšanas ar Ponvory noslēguma;
- Ponvory lietošana jāpārtrauc vismaz 1 nedēļu pirms mēģinājuma ieņemt bērnu;
- pārtraucot ārstēšanu ar Ponvory grūtniecības vai bērna ieņemšanas mēģinājumu dēļ, slimības aktivitāte var atjaunoties;
- sievietes, kuras grūtniecības laikā ir bijušas pakļautas Ponvory iedarbībai, tiek aicinātas pievienoties Ponvory Grūtniecības iznākumu pastiprinātai uzraudzībai (*Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring*, POEM), kurā tiek uzraudzīti grūtniecības iznākumi;
- Ponvory nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRSTĒŠANAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMA KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ponvory 2 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 3 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 4 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 5 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 6 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 7 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 8 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 9 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 10 mg apvalkotās tabletes
ponesimodum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra 2 mg apvalkotā tablete satur 2 mg ponezimoda

Katra 3 mg apvalkotā tablete satur 3 mg ponezimoda

Katra 4 mg apvalkotā tablete satur 4 mg ponezimoda

Katra 5 mg apvalkotā tablete satur 5 mg ponezimoda

Katra 6 mg apvalkotā tablete satur 6 mg ponezimoda

Katra 7 mg apvalkotā tablete satur 7 mg ponezimoda

Katra 8 mg apvalkotā tablete satur 8 mg ponezimoda

Katra 9 mg apvalkotā tablete satur 9 mg ponezimoda vai

Katra 10 mg apvalkotā tablete satur 10 mg ponezimoda

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Ārstēšanas uzsākšanas iepakojums

14 apvalkotās tabletes

Katrā iepakojumā ar 14 apvalkotām tabletēm 2 nedēļu terapijas kursam ir:

2 Ponvory 2 mg apvalkotās tabletes

2 Ponvory 3 mg apvalkotās tabletes

- 2 Ponvory 4 mg apvalkotās tabletes
- 1 Ponvory 5 mg apvalkotā tablete
- 1 Ponvory 6 mg apvalkotā tablete
- 1 Ponvory 7 mg apvalkotā tablete
- 1 Ponvory 8 mg apvalkotā tablete
- 1 Ponvory 9 mg apvalkotā tablete
- 3 Ponvory 10 mg apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1550/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

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

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRSTĒŠANAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMA ĀRĒJAIS FUTRĀLIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ponvory 2 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 3 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 4 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 5 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 6 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 7 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 8 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 9 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 10 mg apvalkotās tabletes
ponesimodum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Ārstēšanas uzsākšanas iepakojums

Katrā iepakojumā ar 14 apvalkotām tabletēm 2 nedēļu terapijas kursam ir:

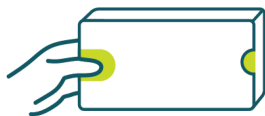
2 Ponvory 2 mg apvalkotās tabletes
2 Ponvory 3 mg apvalkotās tabletes
2 Ponvory 4 mg apvalkotās tabletes
1 Ponvory 5 mg apvalkotā tablete
1 Ponvory 6 mg apvalkotā tablete
1 Ponvory 7 mg apvalkotā tablete
1 Ponvory 8 mg apvalkotā tablete
1 Ponvory 9 mg apvalkotā tablete
3 Ponvory 10 mg apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

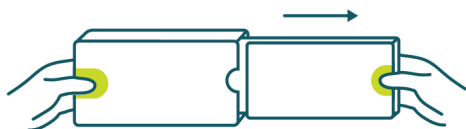
Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

(1) Nospieš un turēt



(2) Izvilkt



6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1550/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

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

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
ĀRSTĒŠANAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMA IEKŠĒJAIS FUTRĀLIS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ponvory 2 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 3 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 4 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 5 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 6 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 7 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 8 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 9 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 10 mg apvalkotās tabletes
ponesimodum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag International NV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Lietot 1 tableti dienā

Atlocīt, lai atvērtu



Pārlocīt, lai aizvērtu



Sākuma datums

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

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
ĀRSTĒŠANAS UZSĀKŠANAS IEPAKOJUMA BLISTERIS (3 blisteri iekšējā futrālī)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ponvory 2 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 3 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 4 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 5 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 6 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 7 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 8 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 9 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 10 mg apvalkotās tabletes
ponesimodum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag International NV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE 20 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ponvory 20 mg apvalkotās tabletes
ponesimodum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg ponezimoda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1550/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ponvory 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ARĒJAIS FUTRĀLIS 20 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ponvory 20 mg apvalkotās tabletes
ponesimodum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg ponezimoda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

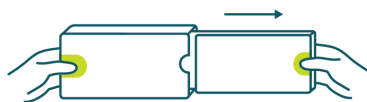
Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

(1) Nospieš un turēt



(2) Izvilkt



6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1550/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ponvory 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
IEKŠĒJAIS FUTRĀLIS 20 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ponvory 20 mg apvalkotās tabletes
ponesimodum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag International NV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Lietot 1 tableti dienā

Atlocīt, lai atvērtu



Pārlocīt, lai aizvērtu



Sākuma datums

1. NEDĒĻA, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

2. NEDĒĻA, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

3. NEDĒĻA, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

4. NEDĒĻA, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERIS 20 mg (2 blisteri iekšējā futrālī)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ponvory 20 mg apvalkotās tabletes
ponesimodum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag International NV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE 20 mg VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ponvory 20 mg apvalkotās tabletes
ponesimodum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg ponesimoda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 84 apvalkotās tabletes (3 kastītes ar 28 tabletēm)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

EU/1/21/1550/003 84 tabletes (3 kastītes ar 28 tabletēm)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ponvory 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS FUTRĀLIS 20 mg VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ponvory 20 mg apvalkotās tabletes
ponesimodum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg ponesimoda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

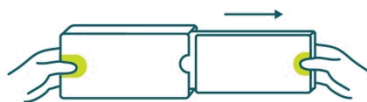
Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

(1) Nospieš un turēt



(2) Izvilkt



6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

EU/1/21/1550/003 84 tabletes (3 kastītes ar 28 tabletēm)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ponvory 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
IEKŠĒJAIS FUTRĀLIS 20 mg VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ BLUE BOX)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ponvory 20 mg apvalkotās tabletes
ponesimodum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag International NV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Lietot 1 tableti dienā

Atlocīt, lai atvērtu



Pārlocīt, lai aizvērtu



Sākuma datums

1. NEDĒĻA, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

2. NEDĒĻA, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

3. NEDĒĻA, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

4. NEDĒĻA, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
BLISTERIS 20 mg (2 blisteri ieslēgti iekšējā futrālī) VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMĀ**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ponvory 20 mg apvalkotās tabletes
ponesimodum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag International NV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ponvory 2 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 3 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 4 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 5 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 6 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 7 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 8 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 9 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 10 mg apvalkotās tabletes
Ponvory 20 mg apvalkotās tabletes
ponesimodum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet to citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ponvory un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ponvory lietošanas
3. Kā lietot Ponvory
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ponvory
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ponvory un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Ponvory

Ponvory satur aktīvo vielu ponezimodu. Ponezimods pieder zāļu grupai, ko sauc par sfingozīna-1-fosfāta (S1P) receptoru modulatoriem.

Kādam nolūkam Ponvory lieto

Ponvory lieto, lai ārstētu pieaugušos ar aktīvu recidivējošu multiplo sklerozi (RMS). RMS ir aktīva, ja ir recidīvi vai arī MRI (magnētiskās rezonanses izmeklēšanas) rezultāti uzrāda aktīva iekaisuma pazīmes.

Kas ir multiplā skleroze

Multiplā skleroze (MS) skar galvas un muguras smadzeņu nervus (centrālo nervu sistēmu).

MS gadījumā imūnā sistēma (viena no organisma galvenajām aizsargsistēmām) nedarbojas pareizi. Imūnā sistēma uzbrūk aizsargslānim ap nervu šūnām, tā sauktajam mielīna apvalkam – tas izraisa iekaisumu. Šis mielīna apvalka noārdīšanās (ko sauc par demielinizāciju) rezultātā nervi vairs pilnvērtīgi nedarbojas.

MS simptomi ir atkarīgi no tā, kura galvas un muguras smadzeņu daļa ir skarta. Ir iespējami staigāšanas un līdzsvara traucējumi, notirpums, redzes dubultošanās un miglošanās, vāja koordinācijas spēja un urīnpūšļa darbības traucējumi.

Pēc recidīva tā simptomi var pilnībā izzust, taču daži traucējumi var saglabāties.

Kā Ponvory darbojas

Ponvory samazina cirkulējošo limfocītu – imūnā sistēmā iesaistīto balto asins šūnu – skaitu. Tas notiek, noturot tos limfoīdajos orgānos (limfmezglos). Tas nozīmē, ka ir pieejams mazāk limfocītu, kuri var uzbrukt galvas un muguras smadzenēs esošo nervu mielīna slāņiem.

Samazinot nervu bojājumus pacientiem ar MS, samazinās lēkmju (recidīvu) skaits un būtiski palēninās slimības gaitas pasliktināšanās.

2. Kas Jums jāzina pirms Ponvory lietošanas

Nelietojiet Ponvory šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret ponezimodu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja veselības aprūpes speciālists Jums ir teicis, ka Jums ir stipri novājināta imūnā sistēma;
- ja Jums pēdējo 6 mēnešu laikā ir bijusi sirdslēkme, sāpes krūtīs, ko sauc par nestabilu stenokardiju, insults vai mininsults (tranzitora išēmijas lēkme jeb TIL) vai noteikta veida sirds mazspēja;
- ja Jums ir noteikta veida sirdsdarbības blokāde (novirzes no normas EKG (elektrokardiogrammas) pierakstā, parasti ar lēnu sirdsdarbību) vai arī neritmiska vai patoloģiska sirdsdarbība (aritmija), izņemot gadījumus, kad Jums ir implantēts elektrokardiostimulators;
- ja Jums ir smaga aktīva infekcija vai aktīva hroniska infekcija;
- ja Jums ir aktīvs vēzis;
- ja Jums ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs esat grūtniece vai sieviete ar reproduktīvo potenciālu, kura nelieto efektīvu kontracepciju.

Ja neesat pārliecināts, vai jebkas no minētā attiecas uz Jums, pirms Ponvory lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ponvory lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir neritmiska, patoloģiska vai lēna sirdsdarbība;
- ja Jums kādreiz ir bijis insults vai citas ar galvas smadzeņu asinsvadiem saistītas slimības;
- ja Jūs kādreiz esat pēkšņi zaudējis samaņu vai noģībis (Jums ir bijusi sinkope);
- ja Jums ir drudzis vai infekcija;
- ja Jūsu imūnā sistēma nedarbojas pilnvērtīgi tādēļ, ka lietojat zāles, kas novājina imūno sistēmu;
- ja nekad neesat slimojis ar vējbakām (*varicella*) vai neesat vakcinēts pret vējbakām. Jūsu ārsts var nozīmēt asins analīzes vējbaku vīrusa noteikšanai. Iespējams, Jums būs jāveic pilns vakcinācijas kurss pret vējbakām, jānogaida 1 mēnesis un tikai tad Jūs varēsiet sākt lietot Ponvory;
- ja Jums ir elpošanas traucējumi (piemēram, smaga elpceļu slimība, plaušu fibroze vai hroniska obstruktīva plaušu slimība);
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir cukura diabēts. Makulas tūskas attīstības iespēja pacientiem ar diabētu ir lielāka (skatīt tālāk tekstā);
- ja Jums ir acu bojājumi – īpaši acs iekaisums, ko sauc par uveītu;
- ja Jums ir paaugstināts asinsspiediens.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai Jūs neesat pārliecināts), konsultējieties ar ārstu pirms Ponvory lietošanas.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums Ponvory lietošanas laikā rodas kāda no šīm blakusparādībām:

Lēna sirdsdarbība (bradikardija vai bradiaritmija)

Ponvory var palēnināt sirdsdarbību – īpaši pēc pirmās devas lietošanas. Pirms Ponvory pirmās devas lietošanas vai arī pirms Ponvory lietošanas atsākšanas pēc pārtraukuma Jums jāpieraksta elektrokardiogramma (EKG, lai pārbaudītu Jūsu sirds elektrisko aktivitāti).

- Ja Jums ir paaugstināts blakusparādību risks sirdsdarbības palēnināšanās dēļ, ārsts var kontrolēt Jūsu sirdsdarbību un asinsspiedienu vismaz 4 stundas pēc tam, kad lietojāt savu pirmo Ponvory devu.
- Pēc šīm 4 stundām Jums arī pierakstīs EKG. Ja Jums aizvien būs ļoti lēna sirdsdarbība vai tā palēnināsies, iespējams, Jums būs nepieciešama ilgāka kontrole līdz šo simptomu izzušanai.

Infekcijas

Ponvory Jums var paaugstināt dzīvībai bīstamu nopietnu infekciju risku. Ponvory samazina limfocītu skaitu asinīs. Šīs šūnas cīnās pret infekciju. To skaits parasti normalizējas 1 nedēļas laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Pirms Ponvory lietošanas uzsākšanas Jūsu ārstam jāpārbauda asins šūnu skaits nesen veiktā asins šūnu analīzē.

Ja Jums Ponvory terapijas laikā vai 1 nedēļu pēc pēdējās Ponvory devas lietošanas rodas kāds no šiem infekcijas simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu:

- drudzis.
- nogurums;
- sāpes ķermenī;
- drebuļi;
- slikta dūša;
- vemšana;
- galvassāpes ar drudzi, spranda stīvums, jutība pret gaismu, slikta dūša, apjukums (šie var būt meningīta – galvas un muguras smadzeņu apvalku infekcijas – simptomi).

Makulas tūska

Ponvory var izraisīt redzes traucējumus, ko sauc par makulas tūsku (šķidruma uzkrāšanās acs aizmugurējā daļā (tīklenē), kas var izraisīt redzes izmaiņas, tostarp aklumu).

Makulas tūskas simptomi var būt līdzīgi MS lēkmes izraisītiem ar redzi saistītiem simptomiem (ko sauc par redzes nerva iekaisumu). Sākotnēji nekādu simptomu var nebūt. Noteikti informējiet ārstu par redzes izmaiņām. Ja rodas makulas tūska, tā parasti sākas pirmajos 6 mēnešos pēc Ponvory lietošanas uzsākšanas.

Ārstam jāpārbauda Jūsu redze pirms Ponvory ārstēšanas uzsākšanas, kā arī jebkurā brīdī, ja Jūs terapijas laikā pamanīsiet redzes izmaiņas. Makulas tūskas risks ir augstāks, ja Jums ir cukura diabēts vai ir bijis acs iekaisums, ko sauc par uveītu.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām:

- aizmiglojums vai ēnas redzeslauka centrā;
- akls plankums redzeslauka centrā;
- jutība pret gaismu;
- neparastas krāsas (iekrāsota) redze.

Aknu darbības traucējumi

Ponvory var izraisīt aknu darbības traucējumus. Pirms Ponvory terapijas uzsākšanas ārstam jāveic asins analīzes, lai pārbaudītu aknu darbību.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums ir kāds no šiem aknu darbības traucējumu simptomiem:

- slikta dūša;

- vemšana;
- sāpes vēderā;
- nogurums;
- ēstgribas zudums;
- Jūsu āda vai acu baltumi iekrāsojas dzeltenā krāsā;
- tumšs urīns.

Paaugstināts asinsspiediens

Tā kā Ponvory Jums var paaugstināt asinsspiedienu, ārstam Ponvory terapijas laikā regulāri jāpārbauda Jūsu asinsspiediens.

Saules iedarbība un aizsardzība no saules

Tā kā Ponvory var paaugstināt ādas vēža risku, Jums jāierobežo saules un UV (ultravioletā) starojuma iedarbība,

- valkājot aizsargapģērbu,
- regulāri lietojot aizsarglīdzekli pret sauli (ar augstu aizsardzības faktoru).

Elpošanas traucējumi

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto Ponvory, ir elpas trūkums. Ja Jums rodas vai pastiprinās elpošanas traucējumi, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Galvas smadzeņu asinsvadu pietūkums un sašaurināšanās

Lietojot zāles, kuras darbojas līdzīgi kā Ponvory, ir radies traucējums, ko sauc par PRES (mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms). PRES simptomi parasti mazinās, pārtraucot Ponvory lietošanu. Taču, ja to neārstē, var attīstīties insults.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:

- pēkšņas stipras galvassāpes;
- pēkšņš apjukums;
- pēkšņš redzes zudums vai citas redzes izmaiņas;
- krampji.

Multiplās sklerozes pastiprināšanās pēc Ponvory lietošanas pārtraukšanas

Pārtraucot Ponvory lietošanu, var atjaunoties MS simptomi. Tie var būt izteiktāki nekā pirms ārstēšanas vai tās laikā. Pirms Ponvory lietošanas pārtraukšanas vienmēr konsultējieties ar ārstu. Ja Jums pēc Ponvory lietošanas pārtraukšanas pastiprinās simptomi, informējiet ārstu.

Bērni un pusaudži

Ponvory nav pētīts bērniem un pusaudžiem, tādēļ to nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Ponvory

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā par receptu zālēm, bezreceptu zālēm, vitamīniem un augu izcelsmes uztura bagātinātājiem. Īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat:

- zāles sirdsdarbības ritma kontrolēšanai (antiaritmiskos līdzekļus), asinsspiediena kontrolēšanai (antihipertensīvos līdzekļus) vai sirdsdarbības kontrolēšanai (piemēram, kalcija kanālu blokatorus vai bēta blokatorus, kas var palēnināt sirdsdarbību);
- zāles, kas ietekmē imūno sistēmu, jo ir iespējama papildinoša ietekme uz imūno sistēmu.

Vakcīnas un Ponvory

Pastāstiet ārstam, ja Jūs nesat saņēmis jebkādu vakcīnu vai arī plānojat vakcinēties. Jums jāizvairās no dzīvu vakcīnu saņemšanas Ponvory terapijas laikā. Ja Jūs saņemat dzīvu vakcīnu, Jūs varat saslimt ar slimību, kuras novēršanai tika ievadīta vakcīna. Ponvory lietošana jāpārtrauc 1 nedēļu pirms un 4 nedēļas pēc dzīvas vakcīnas ievadīšanas. Arī citas vakcīnas, ja tās tiek ievadītas Ponvory terapijas laikā, var iedarboties vājāk.

Grūtniecība, kontracepcija un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība

- Nelietojiet Ponvory grūtniecības laikā. Ja Ponvory lieto grūtniecības laikā, pastāv risks Jūsu nedzimušajam bērnam.
- Nelietojiet to arī tad, ja cenšaties ieņemt bērnu vai ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, un Jūs nelietojat efektīvu kontracepciju.

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija sievietēm

Ja esat sieviete ar reproduktīvo potenciālu:

- ārsts pirms Ponvory terapijas uzsākšanas Jums izstāstīs par risku nedzimušajam bērnam, un Jums būs jāveic grūtniecības tests, lai pārbaudītu, vai Jums nav iestājusies grūtniecība;
- Ponvory lietošanas laikā un vienu nedēļu pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas Jums jāizmanto efektīva kontracepcija. Jums tā jālieto arī 1 nedēļu pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas, lai nepieļautu grūtniecības iestāšanos.

Konsultējieties ar ārstu par uzticamām kontracepcijas metodēm.

Ja Jums iestājas grūtniecība Ponvory lietošanas laikā, nekavējoties pārtrauciet Ponvory lietošanu un informējiet ārstu.

Ja Jums iestājas grūtniecība 1 nedēļas laikā pēc Ponvory lietošanas pārtraukšanas, konsultējieties ar savu ārstu.

Barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti Ponvory lietošanas laikā, lai izvairītos no blakusparādību riska bērnam, jo Ponvory var izdalīties mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ponvory nav paredzama ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ponvory satur laktozi

Ponvory satur laktozi, kas ir cukura veids. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Ponvory satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Ponvory

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Kā lietot

- Lietojiet Ponvory tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Nemainiet devu un nepārtrauciet Ponvory lietošanu, izņemot gadījumus, kad to liek darīt ārsts.
- **Lietojiet tikai 1 tableti katru dienu.** Lai Jums būtu vieglāk atcerēties par zāļu lietošanu, Jums tās jālieto katru dienu vienā un tai pašā laikā.
- Lietojiet zāles neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ārstēšanas uzsākšanas iepakojums (14 dienām)

- Ārstēšanu ar Ponvory sāciet **tikai**, izmantojot ārstēšanas uzsākšanas iepakojumu, kuru lietojot Jūsu deva tiks pakāpeniski palielināta 14 dienu laikā. Devas titrēšanas fāzes mērķis ir samazināt jebkādas blakusparādības, kuras izraisa sirdsdarbības palēnināšanās ārstēšanas sākumā.
- Ierakstiet zāļu lietošanas uzsākšanas datumu blakus 1. dienas norādei uz Ponvory ārstēšanas uzsākšanas iepakojuma.
- Ievērojiet šo 14 dienu terapijas shēmu.

Ārstēšanas uzsākšanas iepakojuma lietošanas diena	Dienas deva
1. diena	2 mg
2. diena	2 mg
3. diena	3 mg
4. diena	3 mg
5. diena	4 mg
6. diena	4 mg
7. diena	5 mg
8. diena	6 mg
9. diena	7 mg
10. diena	8 mg
11. diena	9 mg
12. diena	10 mg
13. diena	10 mg
14. diena	10 mg

Uzturošā deva

- **Pēc tam**, kad esat izlietojis visas tabletes no ārstēšanas uzsākšanas iepakojuma, turpiniet ārstēšanu, lietojot 20 mg uzturošo devu.
- Ierakstiet 20 mg uzturošās devas lietošanas uzsākšanas datumu blakus 1. nedēļas norādei uz Ponvory 20 mg blisteriepakojuma.

Ja esat lietojis Ponvory vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk Ponvory, nekā nepieciešams, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Ponvory

Nelietojiet divkārtu devu, lai kompensētu aizmirsto tableti.

- Ja esat izlaidis līdz 3 Ponvory tabletēm pēc kārtas, izmantojot ārstēšanas uzsākšanas iepakojumu vai lietojot uzturošo devu, Jūs varat turpināt ārstēšanu, lietojot **pirmo** izlaisto devu. Lietojiet 1 tableti, tiklīdz atceraties, pēc tam lietojiet 1 tableti dienā, turpinot izmantot ārstēšanas uzsākšanas iepakojuma devas vai uzturošo devu, kā plānots.
- Ja esat izlaidis 4 vai vairāk Ponvory tabletes pēc kārtas, izmantojot ārstēšanas uzsākšanas iepakojuma devas vai lietojot uzturošo devu, Jums ārstēšana jāatsāk ar jaunu 14 dienām paredzētu ārstēšanas uzsākšanas iepakojumu. Ja esat izlaidis 4 vai vairāk Ponvory devas, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Pierakstiet datumu, kad sākat lietot zāles, lai zinātu, ja esat izlaidis 4 vai vairāk devas pēc kārtas.

Nepārtrauciet Ponvory lietošanu, ja pirms tam neesat konsultējies ar ārstu.

Ja neesat lietojis Ponvory 4 vai vairāk dienas pēc kārtas, neatsāciet Ponvory lietošanu bez konsultēšanās ar ārstu. Jums būs jāatsāk ārstēšana ar jaunu ārstēšanas uzsākšanas iepakojumu. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt vai var kļūt nopietnas

Nekavējoties informējiet ārstu vai farmaceitu, ja pamanāt kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām, jo tās var būt nopietnu parādību pazīmes.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- urīnceļu infekcija;
- bronhīts;
- gripa (saaukstēšanās);
- deguna, rīkles vai krūškurvja vīrusa infekcija (elpceļu vīrusa infekcija);
- vīrusa infekcija;
- *herpes zoster* vīrusa infekcija (jostas roze);
- plaušu infekcija (pneimonija);
- griešanās sajūta (vertigo);
- drudzis (pireksija);
- šķidruma uzkrāšanās acs aizmugurējā daļā (tīklenē), kas var izraisīt redzes izmaiņas, tai skaitā aklumu (makulas tūska).

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- lēna sirdsdarbība (bradikardija).

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- deguna, deguna blakusdobumu vai rīkles infekcija (nazofaringīts, elpceļu infekcija);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs (aknu darbības traucējumu pazīme);
- mazs balto asins šūnu, ko sauc par limfocītiem, skaits (limfopēnija).

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- muguras sāpes;
- ļoti stiprs nogurums (nogurums);
- reibonis;
- elpas trūkums (aizdusa);
- augsts holesterīna līmenis asinīs (hiperholesterinēmija);
- locītavu sāpes (artralģija);
- sāpes rokā vai kājā;
- depresija;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- klepus;
- niezošs, tekošs vai aizlikts deguns (iesnas jeb rinīts), rīkles infekcija vai kairinājums (faringīts, laringīts), deguna blakusdobumu infekcija (sinusīts);
- trauksmes sajūta (trauksme);
- pavājināta jušana jeb sensitivitāte, īpaši ādā (hipestēzija);

- paaugstināts olbaltumvielu līmenis asinīs, kas var liecināt par infekciju vai iekaisumu (paaugstināts C reaktīvā proteīna līmenis);
- miegainība;
- gremošanas traucējumi (dispepsija);
- plauktu, potīšu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska);
- migrēna;
- saišu sastiepums;
- nepatīkama sajūta krūtīs.

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- augsts kālija līmenis asinīs (hiperkaliēmija);
- locītavu pietūkums;
- sausa mute.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ponvory

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera folijas pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ponvory satur

- Aktīvā viela ir ponezīmods.
- Citas palīgvielas ir

Tabletes kodols

Kroskarmelozes nātrija sāls, laktozes monohidrāts (skatīt "Ponvory satur laktozi"), magnija stearāts, mikrokristāliskā celuloze, Povidons K30, bezūdens koloidāls silīcija dioksīds un nātrija laurilsulfāts.

Tabletes apvalks

Hipromeloze 2910, laktozes monohidrāts, makrogols 3350, titāna dioksīds un triacetīns.

Ponvory 3 mg apvalkotās tabletes

Sarkanais dzelzs oksīds (E172) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Ponvory 4 mg apvalkotās tabletes

Sarkanais dzelzs oksīds (E172) un melnais dzelzs oksīds (E172)

Ponvory 5 mg apvalkotās tabletes
Melnais dzelzs oksīds (E172) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Ponvory 7 mg apvalkotās tabletes
Sarkanais dzelzs oksīds (E172) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Ponvory 8 mg apvalkotās tabletes
Sarkanais dzelzs oksīds (E172) un melnais dzelzs oksīds (E172)

Ponvory 9 mg apvalkotās tabletes
Sarkanais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Ponvory 10 mg apvalkotās tabletes
Sarkanais dzelzs oksīds (E172) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Ponvory 20 mg apvalkotās tabletes
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Ponvory ārējais izskats un iepakojums

Ponvory 2 mg apvalkotās tabletes ir baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, diametrs 5 mm, ar “2” vienā pusē un arku – otrā pusē.

Ponvory 3 mg apvalkotās tabletes ir sarkanas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, diametrs 5 mm, ar “3” vienā pusē un arku – otrā pusē.

Ponvory 4 mg apvalkotās tabletes ir purpurkrāsas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, diametrs 5 mm, ar “4” vienā pusē un arku – otrā pusē.

Ponvory 5 mg apvalkotās tabletes ir zaļas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, diametrs 8,6 mm, ar “5” vienā pusē un arku ar “A” – otrā pusē.

Ponvory 6 mg apvalkotās tabletes ir baltas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, diametrs 8,6 mm, ar “6” vienā pusē un arku ar “A” – otrā pusē.

Ponvory 7 mg apvalkotās tabletes ir sarkanas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, diametrs 8,6 mm, ar “7” vienā pusē un arku ar “A” – otrā pusē.

Ponvory 8 mg apvalkotās tabletes ir purpurkrāsas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, diametrs 8,6 mm, ar “8” vienā pusē un arku ar “A” – otrā pusē.

Ponvory 9 mg apvalkotās tabletes ir brūnas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, diametrs 8,6 mm, ar “9” vienā pusē un arku ar “A” – otrā pusē.

Ponvory 10 mg apvalkotās tabletes ir oranžas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, diametrs 8,6 mm, ar “10” vienā pusē un arku ar “A” – otrā pusē.

Ponvory 20 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, apaļas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes, diametrs 8,6 mm, ar “20” vienā pusē un arku ar “A” – otrā pusē.

Ponvory ārstēšanas uzsākšanas iepakojums (futrāļa formā)

Katrā blisteriepakojumā ar 14 apvalkotām tabletēm 2 nedēļu terapijas kursam ir:

- 2 apvalkotās tabletes pa 2 mg
- 2 apvalkotās tabletes pa 3 mg
- 2 apvalkotās tabletes pa 4 mg
- 1 apvalkotā tablete pa 5 mg

1 apvalkotā tablete pa 6 mg
1 apvalkotā tablete pa 7 mg
1 apvalkotā tablete pa 8 mg
1 apvalkotā tablete pa 9 mg
3 apvalkotās tabletes pa 10 mg

Ponvory 20 mg apvalkotās tabletes (uzturošās terapijas iepakojums) (futrāja formā)

Iepakojums ar 28 apvalkotām tabletēm 4 nedēļu terapijas shēmai vai vairāku kastīšu iepakojums ar 84 apvalkotām tabletēm (trīs kastītes ar 28 apvalkotām tabletēm) 12 nedēļu ārstēšanas shēmai.

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valsts tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. gada mēnesis}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>