

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ponvory 2 mg filmom obalené tablety
Ponvory 3 mg filmom obalené tablety
Ponvory 4 mg filmom obalené tablety
Ponvory 5 mg filmom obalené tablety
Ponvory 6 mg filmom obalené tablety
Ponvory 7 mg filmom obalené tablety
Ponvory 8 mg filmom obalené tablety
Ponvory 9 mg filmom obalené tablety
Ponvory 10 mg filmom obalené tablety
Ponvory 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ponvory 2 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 2 mg ponesimodu

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 23 mg laktózy.

Ponvory 3 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 3 mg ponesimodu

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 22 mg laktózy.

Ponvory 4 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 4 mg ponesimodu

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 21 mg laktózy.

Ponvory 5 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 5 mg ponesimodu

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 118 mg laktózy.

Ponvory 6 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 6 mg ponesimodu

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 117 mg laktózy.

Ponvory 7 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 7 mg ponesimodu

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 117 mg laktózy.

Ponvory 8 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 8 mg ponesimodu

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 116 mg laktózy.

Ponvory 9 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 9 mg ponesimodu

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 115 mg laktózy.

Ponvory 10 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg ponesimodu

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 114 mg laktózy.

Ponvory 20 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 20 mg ponesimodu

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 104 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Ponvory 2 mg filmom obalené tablety

Biela okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 5 mm s označením „2“ na jednej strane a s oblúkom na druhej strane.

Ponvory 3 mg filmom obalené tablety

Červená okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 5 mm s označením „3“ na jednej strane a s oblúkom na druhej strane.

Ponvory 4 mg filmom obalené tablety

Fialová okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 5 mm s označením „4“ na jednej strane a s oblúkom na druhej strane.

Ponvory 5 mg filmom obalené tablety

Zelená okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 8,6 mm s označením „5“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

Ponvory 6 mg filmom obalené tablety

Biela okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 8,6 mm s označením „6“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

Ponvory 7 mg filmom obalené tablety

Červená okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 8,6 mm s označením „7“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

Ponvory 8 mg filmom obalené tablety

Fialová okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 8,6 mm s označením „8“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

Ponvory 9 mg filmom obalené tablety

Hnedá okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 8,6 mm s označením „9“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

Ponvory 10 mg filmom obalené tablety

Oranžová okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 8,6 mm s označením „10“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

Ponvory 20 mg filmom obalené tablety

Žltá okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 8,6 mm s označením „20“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ponvory je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relapsujúcimi formami roztrúsenej sklerózy [(sklerózy multiplex), RSM] s aktívnym ochorením definovaným klinickými alebo zobrazovacími metódami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou sklerózy multiplex.

Dávkovanie

Začatie liečby

Liečba sa musí začať 14-dňovým balením na začatie liečby (pozri časť 6.5). Liečba sa začína jednou 2 mg tabletou perorálne jedenkrát denne v 1. deň a zvyšovanie dávky postupuje podľa titračnej schémy uvedenej v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Režim titrácie dávky

Deň titrácie	Denná dávka
1. a 2. deň	2 mg
3. a 4. deň	3 mg
5. a 6. deň	4 mg
7. deň	5 mg
8. deň	6 mg
9. deň	7 mg
10. deň	8 mg
11. deň	9 mg
12., 13. a 14. deň	10 mg

Ak sa titrácia dávky preruší, musia sa dodržiavať pokyny pre prípad vynechania dávky (pozri aj časť 4.2 „Opätovné začatie liečby po jej prerušení počas titrácie dávky alebo udržiavacieho obdobia“).

Udržiavacia dávka

Po dokončení titrácie dávky (pozri aj časť 4.2 Začatie liečby) je odporúčaná udržiavacia dávka Ponvory jedna 20 mg tableta užívaná perorálne jedenkrát denne.

Opätovné začatie liečby po jej prerušení počas titrácie dávky alebo udržiavacieho obdobia:

- Ak sa vynechajú menej ako 4 po sebe idúce dávky, pokračujte v liečbe prvou vynechanou dávkou.
- Ak sa vynechajú 4 alebo viac po sebe idúcich dávok, znovu začnite liečbu 1. dňom (2 mg) titračného režimu (nové balenie na začatie liečby).

Keď sa počas obdobia titrácie alebo udržiavacej liečby vynechajú 4 alebo viac po sebe idúcich dávok ponesimodu, odporúča sa rovnaké monitorovanie pri prvej dávke ako pri začatí liečby.

Osobitné populácie

Staršia populácia

Klinické štúdie s ponesimodom nezahŕňali pacientov vo veku 65 rokov a starších. U pacientov vo veku 65 rokov a starších sa má ponesimod predpisovať s opatrnosťou z dôvodu chýbajúcich údajov o bezpečnosti a účinnosti.

Porucha funkcie obličiek

Na základe klinických farmakologických štúdií nie je potrebná úprava dávky u pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Ponvory je kontraindikovaný u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B a C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.3, 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Ponvory u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Ponesimod sa má podávať perorálne raz denne. Ponesimod sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Stav imunodeficiencie (pozri časť 4.4).
- Pacienti, u ktorých sa za posledných 6 mesiacov vyskytol infarkt myokardu, nestabilná angina pectoris, cievna mozgová príhoda, prechodný ischemický atak (TIA), dekompenzované srdcové zlyhávanie vyžadujúce hospitalizáciu alebo srdcové zlyhávanie triedy III alebo IV podľa klasifikácie New York Heart Association (NYHA).
- Pacienti, ktorí majú druhý alebo tretí stupeň atrioventrikulárnej (AV) blokády (Mobitzova blokáda II. typu) alebo syndróm chorého sínusu, pokiaľ pacient nemá funkčný kardiostimulátor (pozri časť 4.4).
- Závažné aktívne infekcie, aktívne chronické infekcie.
- Aktívne zhubné nádory.
- Stredne závažná alebo závažná porucha funkcie pečene (trieda B a C podľa Childa-Pugha).
- Počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bradyarytmia

Začatie liečby ponesimodom

Pred začatím liečby ponesimodom sa má u všetkých pacientov vyhotoviť elektrokardiogram (EKG), aby sa zistilo, či sú prítomné už existujúce abnormality vedenia vzruchu. U pacientov s určitými už existujúcimi ochoreniami sa odporúča monitorovanie pri prvej dávke (pozri nižšie).

Začatie liečby ponesimodom môže viesť k prechodnému poklesu srdcovej frekvencie a k oneskoreniu AV vedenia (pozri časti 4.8 a 5.1), preto sa na dosiahnutie udržiavacej dávky ponesimodu (20 mg) musí použiť schéma titrácie dávky smerom nahor (pozri časť 4.2).

Po prvej dávke ponesimodu sa srdcová frekvencia začína znižovať zvyčajne v priebehu jednej hodiny a najnižšiu hodnotu dosiahne v priebehu 2 – 4 hodín. Srdcová frekvencia sa zvyčajne vráti na pôvodnú hodnotu o 4 – 5 hodín od podania. Priemerný pokles srdcovej frekvencie v 1. deň podávania dávky (2 mg) bol 6 úderov za minútu. Pri titrácii smerom nahor je zníženie srdcovej frekvencie po 1. dni menej výrazné a po 3. dni sa nepozoruje žiadne ďalšie zníženie srdcovej frekvencie po podaní dávky.

Pri začatí liečby ponesimodom je potrebné postupovať opatrne u pacientov liečených betablokátorom z dôvodu aditívnych účinkov na zníženie srdcovej frekvencie; pred začatím liečby ponesimodom môže byť potrebné dočasné prerušenie liečby betablokátorom (pozri časť nižšie a časť 4.5).

U pacientov, ktorí dostávajú stabilnú dávku betablokátora, sa má pred začatím liečby ponesimodom zobrať do úvahy pokojová srdcová frekvencia. Ak je pokojová srdcová frekvencia vyššia ako 55 úderov za minútu pri chronickej liečbe betablokátorom, je možné začať liečbu ponesimodom. Ak je pokojová srdcová frekvencia nižšia ako 55 úderov za minútu alebo rovná tejto hodnote, liečba betablokátorom sa má prerušiť, kým nebude východisková srdcová frekvencia vyššia ako 55 úderov za minútu. Potom je možné začať liečbu ponesimodom a liečba betablokátorom sa môže znovu začať po zvýšení dávky ponesimodu na cieľovú udržiavaciu dávku (pozri časť 4.5). U pacientov, ktorí dostávajú stabilné dávky ponesimodu, sa môže začať s liečbou betablokátorom.

Monitorovanie pacientov s určitými existujúcimi srdcovými ochoreniami pri prvej dávke

Keďže začatie liečby ponesimodom môže viesť k zníženiu srdcovej frekvencie, u pacientov so sínusovou bradykardiou [srdcová frekvencia menej ako 55 úderov za minútu (úderov/min)], s AV blokádou prvého alebo druhého stupňa [Mobitzova blokáda I. typu], alebo anamnézou infarktu myokardu alebo srdcového zlyhávania, ktoré sa vyskytli viac ako 6 mesiacov pred začatím liečby, a pokiaľ je pacient v stabilnom stave, odporúča sa monitorovanie pri prvej dávke počas 4 hodín (pozri časť 5.1).

Prvú dávku ponesimodu podajte v prostredí, kde sú k dispozícii prostriedky na primerané zvládnutie symptomatickej bradykardie. Monitorujte pacientov počas 4 hodín po prvej dávke z hľadiska prejavov a príznakov bradykardie s meraním srdcovej frekvencie a krvného tlaku minimálne raz za hodinu. Na konci 4-hodinového obdobia pozorovania vyhotovte pre týchto pacientov EKG.

Ďalšie monitorovanie po 4 hodinách sa odporúča, ak sa vyskytne niektorá z nasledujúcich abnormalít (aj keď sa nevyskytnú príznaky), pričom je potrebné pokračovať v monitorovaní, kým abnormality neustúpia:

- Srdcová frekvencia je 4 hodiny od podania dávky menej ako 45 úderov/min
- Srdcová frekvencia má po 4 hodinách od podania dávky najnižšiu hodnotu od podania dávky, čo svedčí o tom, že sa ešte neprejavil maximálny farmakodynamický účinok na srdce
- EKG vyhotovené 4 hodiny od podania dávky ukazuje nový nástup AV blokády druhého alebo vyššieho stupňa

Ak sa po podaní dávky vyskytne symptomatická bradykardia, bradyarytmia alebo príznaky spojené s vedením vzruchu alebo ak EKG vykazuje 4 hodiny od podania dávky nový nástup AV blokády druhého alebo vyššieho stupňa alebo QTc väčší alebo rovný 500 ms, iniciujte vhodné kroky, začnite s nepretržitým monitorovaním EKG a pokračujte v monitorovaní pacienta, kým príznaky neustúpia, ak nie je potrebná farmakologická liečba. Ak je potrebná farmakologická liečba, pokračujte v monitorovaní cez noc až do druhého dňa a zopakujte 4-hodinové monitorovanie po druhej dávke.

Pred začatím liečby ponesimodom je potrebné získať odporúčenie kardiológa s cieľom stanoviť celkové riziko a prínos a najvhodnejšiu stratégiu monitorovania u nasledujúcich pacientov

- U pacientov s významným predĺžením QT intervalu (QTc viac ako 500 ms) alebo u pacientov, ktorí sa už liečia liekmi predlžujúcimi QT interval so známymi arytmogénnymi vlastnosťami (riziko torsades de pointes)
- U pacientov s flutterom/fibriláciou predsiení alebo arytmiami liečenými antiarytmikami triedy Ia (napr. chinidín, prokainamid) alebo triedy III (napr. amiodarón, sotalol) (pozri časť 4.5)
- U pacientov s nestabilnou ischemickou chorobou srdca, dekompenzovaným srdcovým zlyhávaním, ktoré sa vyskytlo viac ako 6 mesiacov pred začiatkom liečby, anamnézou zastavenia srdca, cerebrovaskulárnym ochorením (TIA, cievna mozgová príhoda, ktorá sa vyskytla viac ako 6 mesiacov pred začiatkom liečby) a nekontrolovanou hypertenziou; keďže u týchto pacientov môže byť závažná bradykardia zle tolerovaná, liečba sa neodporúča
- U pacientov s anamnézou AV blokády druhého stupňa (Mobitzova blokáda II. typu) alebo AV blokády vyššieho stupňa, syndrómom chorého sínusu alebo sinoatriálnou blokádou srdca (pozri časť 4.3)
- U pacientov s anamnézou opakujúcej sa synkopy alebo symptomatickej bradykardie
- U pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu liekmi znižujúcimi srdcovú frekvenciu (napr. betablokátory, nedihydropyridínové blokátory kalciového kanála, ako je diltiazem a verapamil, a iné lieky, ktoré môžu znížiť srdcovú frekvenciu, ako je digoxín) (pozri vyššie a časť 4.5), zvážte možnú potrebu prechodu na lieky, ktoré neznižujú srdcovú frekvenciu. Súbežné užívanie týchto liekov počas začatia liečby ponesimodom môže byť spojené so závažnou bradykardiou a srdcovou blokádou.

Infekcie

Riziko infekcií

Ponesimod spôsobuje zníženie počtu periférnych lymfocytov závislé od dávky na 30 – 40 % východiskových hodnôt v dôsledku reverzibilnej sekvestrácie lymfocytov v lymfatických tkanivách. Preto môže ponesimod zvýšiť riziko infekcií (pozri časť 4.8). V súvislosti s modulátormi receptora sfingozín-1-fosfátu (S1P) boli hlásené život ohrozujúce a zriedkavé fatálne infekcie.

Pred začatím liečby ponesimodom sa majú skontrolovať výsledky nedávneho kompletného krvného obrazu s diferenciálnym (vrátane počtu lymfocytov) (t.j. do 6 mesiacov alebo po ukončení predchádzajúcej liečby). Počas liečby sa tiež pravidelne odporúčajú hodnotenia kompletného krvného obrazu. Ak sa potvrdí absolútny počet lymfocytov $< 0,2 \times 10^9/l$, liečba ponesimodom sa má prerušiť,

kým hladina nedosiahne hodnotu $> 0,8 \times 10^9/l$, kedy je možné zväžiť opätovné začatie liečby ponesimodom.

Začatie liečby ponesimodom sa má u pacientov so závažnou aktívnou infekciou odložiť až do jej vymiznutia.

U pacientov s príznakmi infekcie počas liečby sa majú použiť účinné diagnostické a terapeutické stratégie. Ak sa u pacienta vyvinie závažná infekcia, má sa zväžiť prerušenie liečby ponesimodom.

Vo vývojovom programe sa farmakodynamické účinky, ako sú účinky na zníženie počtu periférnych lymfocytov, vrátili do normálneho stavu do 1 týždňa po ukončení liečby ponesimodom. V štúdiu OPTIMUM sa počty periférnych lymfocytov vrátili na normálne hodnoty do 2 týždňov po ukončení liečby ponesimodom, čo bol prvý hodnotený časový bod. Ostražitosť voči prejavom a príznakom infekcie má pokračovať 1 – 2 týždne po ukončení liečby ponesimodom (pozri nižšie a časť 4.8).

Herpetické vírusové infekcie

Vo vývojovom programe ponesimodu boli hlásené prípady herpetickej vírusovej infekcie (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby sa majú pacienti bez lekárskej potvrdenej anamnézy ovčích kiahní (varicella) alebo bez dokumentácie úplného očkovacieho programu proti vírusu varicella zoster (VZV) vyšetriť na protilátky proti VZV. Pred začatím liečby ponesimodom sa u pacientov s negatívnym nálezom protilátok odporúča celý cyklus očkovania vakcínou proti ovčím kiahňam. Liečba ponesimodom sa má odložiť o 4 týždne po očkovaní, aby sa dosiahol úplný účinok očkovania. Pozri časť Očkovanie nižšie.

Kryptokokové infekcie

U iných modulátorov receptora S1P boli hlásené prípady fatálnej kryptokokovej meningitídy (CM) a diseminovaných kryptokokových infekcií. U pacientov liečených ponesimodom vo vývojovom programe neboli hlásené žiadne prípady CM. Lekári majú byť ostražití, pokiaľ ide o klinické príznaky alebo prejavy CM. U pacientov s príznakmi alebo prejavmi zodpovedajúcimi kryptokokovej infekcii sa má vykonať okamžité diagnostické vyšetrenie a liečba. Liečba ponesimodom sa má prerušiť, kým sa nevytlúči kryptokoková infekcia. Ak sa diagnostikuje kryptokoková infekcia, má sa začať vhodná liečba.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) je oportúnna vírusová infekcia mozgu spôsobená vírusom JC (JCV), ktorá sa zvyčajne vyskytuje len u pacientov s oslabeným imunitným systémom a ktorá zvyčajne vedie k smrti alebo ťažkému zdravotnému postihnutiu. Typické príznaky spojené s PML sú rôznorodé, progredujú v priebehu niekoľkých dní až týždňov a zahŕňajú progresívnu slabosť na jednej strane tela alebo neobratnosť končatín, poruchy videnia a zmeny myslenia, pamäte a orientácie a vedú k zmätenosti a zmenám osobnosti.

U pacientov liečených ponesimodom vo vývojovom programe neboli hlásené žiadne prípady PML; PML však bola hlásená u pacientov liečených modulátorom receptora S1P a inými terapiami sklerózy multiplex (SM) a bola spojená s niektorými rizikovými faktormi (napr. pacienti so zníženou imunitou, polyterapia imunosupresívami). Lekári majú byť ostražití, pokiaľ ide o klinické príznaky alebo nálezy magnetickej rezonancie (MRI), ktoré môžu poukazovať na PML. Nálezy MRI môžu byť zjavné pred klinickými prejavmi alebo príznakmi. Ak je podozrenie na PML, liečba ponesimodom sa má prerušiť až do vylúčenia PML. Ak sa potvrdí, liečba ponesimodom sa má ukončiť.

Predchádzajúca a súbežná liečba antineoplastickými, imunomodulačnými alebo imunosupresívnymi terapiami

U pacientov, ktorí dostávajú antineoplastickú, imunomodulačnú alebo imunosupresívnu liečbu (vrátane kortikosteroidov), alebo u pacientov s anamnézou predchádzajúceho použitia týchto liekov, je potrebné pred začatím liečby ponesimodom zväžiť možné nezamýšľané aditívne účinky na imunitný systém (pozri časť 4.5).

Pri prechode z liekov s predĺženými imunitnými účinkami sa musí zväžiť polčas eliminácie a spôsob účinku týchto liekov, aby sa zabránilo nezamýšľaným aditívnym účinkom na imunitný systém a zároveň sa minimalizovalo riziko reaktívacie ochorenia pri začatí liečby ponesimodom.

Farmakokinetické/farmakodynamické modelovanie naznačuje, že počty lymfocytov sa vrátili do normálneho rozmedzia u > 90 % zdravých jedincov do 1 týždňa od ukončenia liečby ponesimodom (pozri časť 5.1). Vo vývojovom programe sa farmakodynamické účinky, ako je zníženie počtu periférnych lymfocytov, vrátili do normálneho stavu do 1 týždňa po poslednej dávke.

Použitie imunosupresív môže viesť k aditívnemu účinku na imunitný systém, a preto je potrebné postupovať opatrne až do 1 týždňa po poslednej dávke ponesimodu (pozri časť 4.5).

Očkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti očkovania u pacientov užívajúcich ponesimod. Očkovanie môže byť menej účinné, ak sa podáva počas liečby ponesimodom.

Počas užívania ponesimodu sa vyhnite používaniu živých oslabených vakcín. Ak sa vyžaduje očkovanie živou oslabenou vakcínou, liečba ponesimodom sa má prerušiť na čas 1 týždeň pred plánovaným očkovaním až 4 týždne po plánovanom očkovaní (pozri časť 4.5).

Makulárny edém

Ponesimod zvyšuje riziko makulárneho edému (pozri časť 4.8). U všetkých pacientov sa odporúča oftalmologické vyšetrenie očného pozadia vrátane makuly pred začatím liečby a znova kedykoľvek, ak pacient počas liečby ponesimodom zaznamená akúkoľvek zmenu videnia.

Podľa skúseností z klinických skúšaní, kde pacienti dostávali všetky dávky ponesimodu, bola miera výskytu makulárneho edému 0,7 %, pričom väčšina pacientov mala existujúce rizikové faktory alebo komorbidity. Väčšina prípadov sa vyskytla počas prvých 6 mesiacov liečby.

Liečba ponesimodom sa nemá začať u pacientov s makulárnym edémom až do jeho vymiznutia.

Pokračovanie v liečbe ponesimodom u pacientov s makulárnym edémom sa nehodnotilo. Pacienti, u ktorých sa objavia vizuálne príznaky makulárneho edému, majú byť vyšetrení, a ak sa makulárny edém potvrdí, liečba ponesimodom sa má ukončiť. Rozhodnutie o tom, či sa má liečba ponesimodom znova začať po vymiznutí, musí zohľadňovať potenciálne prínosy a riziká pre jednotlivého pacienta.

Makulárny edém u pacientov s anamnézou uveitídy alebo diabetes mellitus

Pacienti s uveitídou v anamnéze a pacienti s diabetes mellitus majú zvýšené riziko makulárneho edému počas liečby modulátormi receptora S1P. Preto majú títo pacienti pred začatím liečby ponesimodom absolvovať pravidelné vyšetrenia očného pozadia, vrátane makuly, a počas liečby majú absolvovať následné vyšetrenia.

Účinky na dýchanie

Zníženie objemu vydýchnutého počas prvej sekundy úsilného výdychu (FEV₁) v závislosti od dávky a zníženie difúznej kapacity pľúc pre oxid uhoľnatý (DL_{CO}) sa pozorovali u pacientov liečených ponesimodom väčšinou v prvom mesiaci po začatí liečby (pozri časť 4.8). Respiračné príznaky spojené s liečbou ponesimodom sa môžu zvrátiť podaním beta₂ agonistu s krátkym účinkom.

U pacientov so závažným ochorením dýchacích ciest, pľúcnou fibrózou a chronickou obštrukčnou chorobou pľúc sa má ponesimod používať s opatnosťou. Počas liečby ponesimodom sa má vykonať spirometrické vyhodnotenie respiračnej funkcie, ak je to klinicky indikované.

Poškodenie pečene

U pacientov liečených ponesimodom sa môže vyskytnúť zvýšenie hladiny transamináz (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby ponesimodom sa majú skontrolovať hladiny transamináz a bilirubínu z posledného obdobia (t.j. posledných 6 mesiacov).

U pacientov, u ktorých sa vyvinú príznaky naznačujúce dysfunkciu pečene, ako je nevysvetliteľná nevoľnosť, vracanie, bolesť žalúdka, únava, anorexia, vyrážka s eozinofiliou alebo žltacka a/alebo tmavý moč počas liečby, sa má sledovať hepatotoxicita. Ak sa potvrdí významné poškodenie pečene, liečba ponesimodom sa má prerušiť (napríklad v prípade, že ALT prekročí 3-násobok ULN a celkový bilirubín prekročí 2-násobok ULN).

Aj keď nie sú k dispozícii údaje, z ktorých by vyplývalo, že u pacientov s existujúcim ochorením pečene existuje vyššie riziko zvýšenia hodnôt výsledku pečeňových testov pri užívaní ponesimodu, pri použití ponesimodu u pacientov s anamnézou závažného ochorenia pečene je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2).

Zvýšený krvný tlak

U pacientov liečených ponesimodom sa pozorovalo mierne reverzibilné zvýšenie krvného tlaku (priemerná zmena menej ako 3 mmHg) (pozri časť 4.8). Počas liečby ponesimodom sa má pravidelne sledovať krvný tlak a má sa primerane liečiť.

Kožný nádor

Keďže existuje potenciálne riziko malignít kože (pozri časť 4.8), pacienti liečení ponesimodom majú byť upozornení, že sa nemajú vystavovať slnečnému žiareniu bez ochrany. Títo pacienti nemajú byť súčasne liečení fototerapiou žiarením UV-B alebo fotochemoterapiou PUVA.

Ženy vo fertilnom veku

Zo štúdií na zvieratách vyplýva, že ponesimod môže spôsobiť poškodenie plodu. Vzhľadom na riziko pre plod je ponesimod kontraindikovaný počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.3 a 4.6). Pred začatím liečby žien vo fertilnom veku musí byť k dispozícii negatívny výsledok tehotenského testu (pozri časť 4.6). Keďže eliminácia ponesimodu z tela trvá približne 1 týždeň, ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu, aby sa vyhlili otehotneniu počas liečby a počas 1 týždňa po ukončení liečby ponesimodom.

Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie

U pacientov, ktorí dostávali modulátor receptora S1P, boli hlásené zriedkavé prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES). U pacientov liečených ponesimodom vo vývojovom programe neboli hlásené žiadne takéto prípady. Ak sa však u pacienta liečeného ponesimodom objavia akékoľvek neočakávané neurologické alebo psychiatrické príznaky/prejavy (napr. kognitívne poruchy, zmeny správania, kortikálne poruchy videnia alebo akékoľvek iné neurologické kortikálne príznaky/prejavy), akýkoľvek príznak/prejav naznačujúci zvýšenie intrakraniálneho tlaku alebo zrýchlené zhoršenie neurologického stavu, lekár má urýchlene naplánovať kompletne fyzické a neurologické vyšetrenie a zvážiť MRI. Príznaky PRES sú zvyčajne reverzibilné, ale môžu sa vyvinúť do ischemickej cievnej mozgovej príhody alebo krvácania do mozgu. Oddialenie určenia diagnózy a liečby môže viesť k trvalým neurologickým následkom. Ak existuje podozrenie na PRES, liečba ponesimodom sa má ukončiť.

Návrat aktivity ochorenia po ukončení liečby ponesimodom

Po ukončení liečby modulátorom receptora S1P bola zriedkavo hlásená závažná exacerbácia ochorenia vrátane rebound fenoménu. Po ukončení liečby ponesimodom sa má vziať do úvahy možnosť závažnej exacerbácie ochorenia. Pacienti sa majú po ukončení liečby ponesimodom sledovať z dôvodu

možnosti závažnej exacerbácie alebo návratu vysokej aktivity ochorenia a podľa potreby sa má začať vhodná liečba (pozri vyššie).

Pomocné látky

Laktóza

Ponvory obsahuje laktózu (pozri časť 2). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antineoplastická, imunomodulačná alebo imunosupresívna liečba

Ponesimod sa neskúmal v kombinácii s antineoplastickou, imunomodulačnou alebo imunosupresívnou liečbou. Počas súbežného podávania je potrebná opatrnosť z dôvodu rizika aditívnych imunitných účinkov počas tejto liečby a v týždňoch po jej podaní (pozri časť 4.4).

Antiarytmiká, lieky predlžujúce QT interval, lieky, ktoré môžu znížiť srdcovú frekvenciu

Ponesimod sa neskúmal u pacientov užívajúcich lieky predlžujúce QT interval (pozri časť 4.4).

Betablokátory

Negatívny chronotropný účinok súbežného podávania ponesimodu a propranololu sa hodnotil v osobitnej štúdií farmakodynamiky a bezpečnosti. Pridanie ponesimodu k propranololu v rovnovážnom stave má aditívny účinok na srdcovú frekvenciu.

V štúdií liekových interakcií sa účastníkom užívajúcim propranolol (80 mg) jedenkrát denne v rovnovážnom stave podával ponesimod v režime titrácie smerom nahor (pozri časť 4.2).

V porovnaní so samotným ponesimodom viedla kombinácia s propranololom po prvej dávke ponesimodu (2 mg) k poklesu priemernej hodinovej srdcovej frekvencie o 12,4 úderov/min (90 % IS: -15,6 až -9,1) a pri prvej dávke ponesimodu (20 mg) po titrácii smerom nahor k poklesu priemernej hodinovej srdcovej frekvencie o 7,4 úderov/min (90 % IS: -10,9 až -3,9). Nepozorovali sa žiadne významné zmeny vo farmakokinetike ponesimodu alebo propranololu.

Očkovacie látky

Očkovanie môže byť menej účinné, ak sa podáva počas liečby ponesimodom a do 1 týždňa po jej ukončení (pozri časť 4.4).

Použitie živých oslabených vakcín môže byť spojené s rizikom infekcie, a preto sa im treba vyhnúť počas liečby ponesimodom a do 1 týždňa po ukončení liečby ponesimodom (pozri časť 4.4).

Účinok iných liekov na ponesimod

Nie je pravdepodobné, že lieky, ktoré sú inhibítormi hlavných enzýmov CYP alebo UGT, ovplyvňujú farmakokinetiku ponesimodu (pozri časť 5.2).

Súbežné podávanie ponesimodu so silnými induktormi viacerých metabolických dráh ponesimodu (pozri časť 5.2) môže znížiť systémovú expozíciu ponesimodu. Nie je jasné, či je toto zníženie klinicky relevantné.

Ponesimod nie je substrátom transportérov P-gp, BCRP, OATP1B1 alebo OATP1B3. Nie je pravdepodobné, že lieky, ktoré sú inhibítormi týchto transportérov, ovplyvňujú farmakokinetiku ponesimodu.

Účinok ponesimodu na iné lieky

Nie je pravdepodobné, že by ponesimod a jeho metabolity preukázali akýkoľvek klinicky významný potenciál liekových interakcií pre enzýmy CYP alebo UGT alebo transportéry (pozri časť 5.2).

Perorálne kontraceptíva

Súbežné podávanie ponesimodu s perorálnou hormonálnou antikoncepciou (obsahujúcou 1 mg norethisterónu/norethindrónu a 35 µg etinylestradiolu) nepreukázalo žiadnu klinicky významnú farmakokinetickú interakciu s ponesimodom. Preto sa neočakáva, že súbežné používanie ponesimodu zníži účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s perorálnymi kontraceptívami obsahujúcimi iné progestogény; účinok ponesimodu na ich expozíciu sa však neočakáva.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u žien

Ponvory je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.3). Pred tým, ako sa u žien vo fertilnom veku začne s liečbou Ponvory, musia mať negatívny výsledok tehotenského testu; ženy majú byť okrem toho poučené o možnom závažnom riziku pre plod a o potrebe účinnej antikoncepcie počas liečby ponesimodom. Keďže eliminácia ponesimodu z tela po ukončení liečby trvá približne 1 týždeň, potenciálne riziko pre plod môže pretrvávajúť a ženy musia počas tohto obdobia používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.4).

Osobitné opatrenia sú zahrnuté aj v Kontrolnom zozname pre zdravotníckych pracovníkov. Tieto opatrenia sa musia implementovať pred predpísaním ponesimodu ženám a počas liečby.

Pri ukončení liečby ponesimodom z dôvodu plánovaného tehotenstva je potrebné vziať do úvahy možný návrat aktivity ochorenia (pozri časť 4.4).

Gravidita

Ponvory je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Hoci nie sú k dispozícii údaje o použití ponesimodu u gravidných žien, štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ak žena otehotnie počas liečby, musí okamžite prestať užívať ponesimod. Je potrebné poskytnúť lekárske rady týkajúce sa rizika škodlivých účinkov na plod spojených s liečbou (pozri časť 5.3) a vykonať následné vyšetrenia.

Na základe klinických skúseností u pacientov, ktorí dostávali iný modulátor receptora S1P, je užívanie spojené so zvýšeným rizikom závažných vrodenných malformácií.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ponesimod alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Štúdia na laktujúcich potkanoch naznačila vylučovanie ponesimodu do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Ponvory sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Účinok ponesimodu na ľudskú fertilitu nebol hodnotený. Údaje z predklinických štúdií nenaznačujú, že by sa ponesimod spájal so zvýšeným rizikom zníženia fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ponvory nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek sú nazofaryngitída (19,7 %), zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (17,9 %) a infekcia horných dýchacích ciest (11 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené v kontrolovaných klinických skúšaníach a v nekontrolovaných predĺžených skúšaníach s použitím ponesimodu sú zoradené podľa frekvencie, pričom najčastejšie reakcie sú prvé. Frekvencie boli definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť).

Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov (SOC)	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy	nazofaryngitída, infekcia horných dýchacích ciest	infekcia močových ciest, bronchitída, chrípka, rinitída, infekcia dýchacích ciest, vírusová infekcia dýchacích ciest, faryngitída, sinusitída, vírusová infekcia, herpes zoster, laryngitída, pneumónia	
Poruchy krvi a lymfatického systému		lymfopénia, znížený počet lymfocytov	
Psychické poruchy		depresia, nespavosť, úzkosť	
Poruchy nervového systému		závrat, hypoestézia, somnolencia, migréna	
Poruchy oka		makulárny edém	
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			bradykardia
Poruchy ciev		hypertenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe, kašeľ	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		dyspepsia	sucho v ústach

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť chrbta, artralgia, bolesť končatín, natiehnutie väzov	opuch kĺbov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, pyrexia, periférny edém, nepríjemný pocit na hrudi	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina alanínaminotransferázy	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, hypercholesterolémia, zvýšená hladina pečeňových enzýmov, zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu, zvýšená hladina transamináz, zvýšená hladina cholesterolu v krvi	hyperkaliémia

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Bradarytmiá

V štúdií fázy 3 OPTIMUM (pozri časť 5.1) sa bradykardia na začiatku liečby (sínusová bradykardia/srdcová frekvencia menej ako 50 úderov/min na EKG v 1. deň) vyskytla u 5,8 % pacientov liečených ponesimodom v porovnaní s 1,6 % pacientov užívajúcich 14 mg teriflunomidu. Pacienti, u ktorých sa vyskytla bradykardia, boli spravidla bez príznakov. Bradykardia ustúpila u všetkých pacientov bez intervencie a nevyžadovala si ukončenie liečby ponesimodom. V 1. deň mali 3 pacienti liečení ponesimodom asymptomatickú srdcovú frekvenciu po podaní dávky nižšiu alebo rovnú 40 úderov/min; všetci 3 pacienti mali východiskové hodiny nižšie ako 55 úderov/min.

Začatie liečby ponesimodom bolo spojené s prechodnými oneskoreniami AV vedenia, ktoré majú podobný časový priebeh ako pozorované zníženie srdcovej frekvencie počas titrácie dávky. Oneskorenia AV vedenia sa prejavili ako AV blokáda prvého stupňa (predĺžený PR interval na EKG), ktorá sa vyskytla u 3,4 % pacientov liečených ponesimodom a u 1,2 % pacientov užívajúcich teriflunomid 14 mg v štúdií OPTIMUM. V štúdií OPTIMUM neboli pozorované žiadne AV blokády druhého stupňa, Mobitzova blokáda I. typu (Wenckebach). Abnormality vo vedení boli zvyčajne prechodné, asymptomatické, ustúpili do 24 hodín, ustúpili bez intervencie a nevyžadovali ukončenie liečby ponesimodom.

Infekcie

V štúdií OPTIMUM fázy 3 (pozri časť 5.1) bola celková miera infekcií porovnateľná medzi pacientmi liečenými ponesimodom a tými, ktorí užívali teriflunomid 14 mg (54,2 % verzus 52,1 %). Nazofaryngitída a vírusové infekcie boli častejšie u pacientov liečených ponesimodom. U pacientov liečených ponesimodom sa závažné alebo ťažké infekcie vyskytli u 1,6 % pacientov v porovnaní s 0,9 % pacientov, ktorí užívali teriflunomid 14 mg.

V štúdií OPTIMUM sa miera herpetických infekcií nelíšila medzi pacientmi liečenými ponesimodom a tými, ktorí užívali teriflunomid 14 mg (4,8 %).

Zníženie počtu lymfocytov v krvi

V štúdií OPTIMUM bol u 3,2 % pacientov liečených ponesimodom v porovnaní so žiadnym z pacientov, ktorí užívali teriflunomid 14 mg, zaznamenaný počet lymfocytov nižší ako $0,2 \times 10^9/l$, pričom hodnoty sa vo všeobecnosti upravili na viac ako $0,2 \times 10^9/l$ pri zotrvaní pacientov na liečbe ponesimodom.

Makulárny edém

V štúdií OPTIMUM bol makulárny edém hlásený u 1,1 % pacientov liečených ponesimodom v porovnaní so žiadnym z pacientov, ktorí užívali teriflunomid 14 mg.

Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov

V štúdiu OPTIMUM sa hladina ALT zvýšila na trojnásobok hornej hranice normálu (ULN) u 17,3 % pacientov liečených ponesimodom a na päťnásobok hornej hranice normálu (ULN) u 4,6 % pacientov liečených ponesimodom v porovnaní s 8,3 % resp. 2,5 % pacientov liečených teriflunomidom 14 mg. Hladina ALT sa zvýšila na osemnásobok ULN u 0,7 % pacientov liečených ponesimodom v porovnaní s 2,1 % pacientov, ktorí užívali teriflunomid 14 mg. Väčšina prípadov zvýšenia hladiny sa vyskytla v priebehu 6 až 12 mesiacov od začiatku liečby. Hladiny ALT sa po vysadení ponesimodu vrátili do normálu. U väčšiny prípadov zvýšenia ALT na ≥ 3 -násobok ULN nastala úprava hodnôt pri pokračujúcej liečbe ponesimodom a v zostávajúcich prípadoch sa hodnoty upravili po ukončení liečby. V klinických skúšaníach sa liečba ponesimodom ukončila, ak došlo k viac ako 3-násobnému zvýšeniu a pacient preukazoval príznaky súvisiace s dysfunkciou pečene.

Záchvaty

V štúdiu OPTIMUM boli prípady záchvatov hlásené u 1,4 % pacientov liečených ponesimodom v porovnaní s 0,2 % u pacientov, ktorí užívali teriflunomid 14 mg. Nie je známe, či tieto udalosti súviseli s účinkami SM, s ponesimodom alebo s kombináciou oboch.

Účinky na dýchanie

U pacientov liečených ponesimodom sa pozorovalo zníženie objemu úsilného výdychu za prvú sekundu (FEV₁) závislé od dávky (pozri časť 4.4). V štúdiu OPTIMUM sa u vyššieho podielu pacientov liečených ponesimodom (19,4 %) znížilo percento predpokladanej hodnoty FEV₁ oproti východiskovej hodnote o viac ako 20 % v porovnaní s 10,6 % u pacientov užívajúcich teriflunomid 14 mg. Zníženie percenta predpokladanej hodnoty FEV₁ oproti východiskovej hodnote po 2 rokoch bolo 8,3 % u pacientov liečených ponesimodom v porovnaní so 4,4 % u pacientov užívajúcich teriflunomid 14 mg. Zdá sa, že zmeny v FEV₁ a DL_{CO}, sú po ukončení liečby čiastočne reverzibilné. V štúdiu OPTIMUM ukončilo 7 pacientov užívanie ponesimodu z dôvodu pľúcnych nežiaducich udalostí (dyspnoe). Ponesimod sa testoval u pacientov s SM s ľahkou až stredne ťažkou astmou alebo chronickou obštrukčnou chorobou pľúc. Zmeny v FEV₁ boli v tejto podskupine podobné ako v podskupine pacientov bez pľúcnych porúch na začiatku liečby.

Zvýšený krvný tlak

V štúdiu OPTIMUM došlo u pacientov liečených ponesimodom k priemernému zvýšeniu systolického krvného tlaku o 2,9 mmHg a diastolického krvného tlaku o 2,8 mmHg v porovnaní s 2,8 mmHg a 3,1 mmHg u pacientov užívajúcich teriflunomid 14 mg. Zvýšenie krvného tlaku u pacientov s ponesimodom sa prvýkrát zistilo približne po 1 mesiaci od začatia liečby a pretrvávalo aj pri pokračujúcej liečbe. Hodnoty krvného tlaku po vysadení liečby ponesimodom naznačujú reverzibilitu. Hypertenzia bola hlásená ako nežiaduca reakcia u 10,1 % pacientov liečených ponesimodom a u 9,0 % pacientov užívajúcich teriflunomid 14 mg.

Kožný nádor

V štúdiu OPTIMUM bol hlásený jeden prípad malígneho melanómu a dva prípady bazocelulárneho karcinómu (0,4 %) u pacientov liečených ponesimodom v porovnaní s jedným prípadom bazocelulárneho karcinómu (0,2 %) u pacientov užívajúcich teriflunomid 14 mg. Zvýšené riziko kožných malignít bolo hlásené aj v súvislosti s iným modulátorom receptora S1P.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

U pacientov, u ktorých dôjde k predávkovaniu ponesimodom, najmä pri začatí/opätovnom začatí liečby, je dôležité sledovať prejavy a príznaky bradykardie, ako aj AV blokády, čo môže zahŕňať

monitorovanie pacienta cez noc. Vyžaduje sa pravidelné meranie srdcovej frekvencie a krvného tlaku a je nutné vykonať meranie EKG (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Liečba

Neexistuje žiadne špecifické antidotum na ponesimod. Dialýza ani výmena plazmy by nemali za následok významné odstránenie ponesimodu z tela. Pokles srdcovej frekvencie vyvolaný ponesimodom sa dá zvrátiť atropínom.

V prípade predávkovania sa má zastaviť podávanie ponesimodu a má sa poskytovať všeobecná podporná liečba, až kým klinická toxicita nebude znížená alebo nepominie. Odporúča sa kontaktovať toxikologické centrum, aby ste získali najnovšie odporúčania na liečbu predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA50

Mechanizmus účinku

Ponesimod je modulátor receptora 1 sfingozín-1-fosfátu (S1P). Ponesimod sa s vysokou afinitou viaže na receptor 1 S1P na lymfocytoch.

Ponesimod blokuje schopnosť lymfocytov opustiť lymfatické uzliny a znižuje počet lymfocytov v periférnej krvi. Mechanizmus, ktorým ponesimod vykazuje terapeutické účinky pri skleróze multiplex, môže zahŕňať zníženie migrácie lymfocytov do centrálného nervového systému.

Farmakodynamické účinky

Imunitný systém

U zdravých dobrovoľníkov vyvoláva ponesimod zníženie počtu lymfocytov v periférnej krvi závislé od dávky už od jednorazovej dávky 5 mg, pričom najväčšie zníženie je pozorované 6 hodín od podania dávky, čo je spôsobené reverzibilnou sekvenciáciou lymfocytov v lymfatických tkanivách. Po 7 denných dávkach 20 mg bol najväčší pokles absolútneho priemerného počtu lymfocytov na 26 % východiskovej hodnoty (650 buniek/ μ l) pozorovaný 6 hodín od podania. Ovplyvnené sú podskupiny B-lymfocytov [CD19+] a T-lymfocytov [CD3+] periférnej krvi, pomocné T-lymfocyty [CD3+CD4+] a cytotoxické T-lymfocyty [CD3+CD8+], zatiaľ čo NK bunky nie sú ovplyvnené. Pomocné T-lymfocyty boli citlivejšie na účinky ponesimodu ako cytotoxické T-lymfocyty.

Farmakokinetické/farmakodynamické modelovanie naznačuje, že počty lymfocytov sa vrátili do normálneho rozsahu u > 90 % zdravých jedincov do 1 týždňa od ukončenia liečby. Vo vývojovom programe sa počty periférnych lymfocytov vrátili do normálneho rozsahu do 1 týždňa od ukončenia liečby ponesimodom.

V štúdií OPTIMUM sa počty lymfocytov vrátili do normálneho rozsahu u 94 % pacientov a na hodnotu nad $0,8 \times 10^9$ buniek/l u 99 % pacientov pri prvej plánovanej následnej návšteve (15. deň) po ukončení liečby ponesimodom.

Srdcová frekvencia a rytmus

Ponesimod spôsobuje prechodný pokles srdcovej frekvencie v závislosti od dávky a oneskorenie AV vedenia na začiatku liečby (pozri časť 4.4). Pokles srdcovej frekvencie sa prestal zväčšovať pri dávkach vyšších alebo rovných 40 mg a bradyarytmické príhody (AV blokády) boli pri liečbe ponesimodom zistené s vyššou incidenciou v porovnaní s placebom. Tento účinok nastupuje v priebehu prvej hodiny po podaní dávky a je maximálny 2 až 4 hodiny od podania dávky a srdcová

frekvencia sa zvyčajne vráti na hodnoty spred podania dávky do 4 – 5 hodín od podania dávky v 1. deň a tento účinok sa pri opakovanom podávaní znižuje, čo naznačuje toleranciu.

S postupnou titráciou ponesimodu smerom nahor je zníženie srdcovej frekvencie menej výrazné a nepozorovali sa žiadne prípady AV blokády druhého alebo vyššieho stupňa (Mobitzova blokáda II. typu).

Pokles srdcovej frekvencie vyvolaný ponesimodom sa dá zvrátiť atropínom.

Vplyv na QT/QTc interval a elektrofyziológiu srdca

V dôkladnej štúdií skúmajúcej QT interval pri supratherapeutických dávkach 40 mg resp. 100 mg (2- a 5-násobok odporúčanej udržiavacej dávky) ponesimodom v rovnovážnom stave viedla liečba ponesimodom k miernemu predĺženiu individuálne korigovaného QT (QTcI) intervalu s hornou hranicou 90 % dvojstranného intervalu spoľahlivosti (IS) pri 11,3 ms (40 mg) a 14,0 ms (100 mg). Nebol pozorovaný konzistentný signál zvýšeného výskytu odľahlých hodnôt QTcI spojených s liečbou ponesimodom, či už ako absolútne hodnoty, alebo zmena oproti východiskovej hodnote. Na základe vzťahu medzi koncentráciou a účinkom sa pri terapeutickej dávke 20 mg neočakávajú žiadne klinicky významné účinky na QTc interval (pozri časť 4.4).

Funkcia pľúc

U pacientov liečených ponesimodom sa pozorovalo zníženie objemu úsilného výdychu za prvú sekundu závislé od dávky a bolo väčšie ako u pacientov užívajúcich placebo (pozri časť 4.8).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť ponesimodu sa hodnotila v štúdií fázy 3 OPTIMUM – v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií nadradenosti aktívne kontrolovanej pomocou paralelných skupín s účasťou pacientov s relapsujúcou SM (RSM) liečených počas 108 týždňov. Štúdiá zahŕňala pacientov s relapsujúcim priebehom SM od jej nástupu (RRSM alebo SPSM so superponovanými relapsmi) a so skóre rozšírenie stupnice stavu zdravotného postihnutia (EDSS) 0 až 5,5, u ktorých sa vyskytol aspoň jeden relaps v predchádzajúcom roku alebo dva relapsy v priebehu predchádzajúcich dvoch rokov, alebo pacientov, ktorí mali aspoň jednu léziu zvýraznenú gadolíniom (Gd+) na MRI mozgu v priebehu predchádzajúcich 6 mesiacov alebo na začiatku liečby.

Pacienti boli randomizovaní buď na liečbu ponesimodom, alebo teriflunomidom 14 mg jedenkrát denne, pričom liečba sa začala 14-dňovou titráciou dávky (pozri časť 4.2). Neurologické vyšetrenia sa uskutočňovali každých 12 týždňov, ako aj v čase podozrenia na relaps. MRI mozgu sa vykonali na začiatku liečby a v 60. a 108. týždni.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bola priemerná anualizovaná miera relapsov (ARR) od začiatku štúdie do konca štúdie. Vopred stanovená hierarchická sekvencia testovania zahŕňala primárny koncový ukazovateľ a sekundárne koncové ukazovatele: kumulatívny počet kombinovaných jedinečných aktívnych lézií (QUAL, definované ako nové Gd+ T1 lézie plus nové alebo zväčšujúce sa T2 lézie [bez dvojitého započítania lézií]) od začiatku liečby do 108. týždňa; čas do 12-týždňovej potvrdenej akumulácie zdravotného postihnutia (CDA) od začiatku do konca štúdie a čas do 24-týždňovej CDA od začiatku do konca štúdie. Dvanásťtýždňová CDA bola definovaná ako zvýšenie skóre EDSS aspoň o 1,5 u účastníkov s východiskovým skóre EDSS 0 alebo zvýšenie skóre EDSS aspoň o 1,0 u účastníkov s východiskovým skóre EDSS 1,0 až 5,0, alebo zvýšenie skóre EDSS o najmenej 0,5 u účastníkov s východiskovým skóre EDSS $\geq 5,5$, ktoré bolo potvrdené po 12 týždňoch.

V štúdií OPTIMUM bolo 1133 pacientov randomizovaných buď na liečbu ponesimodom (N = 567), alebo na liečbu teriflunomidom 14 mg (N = 566); 86,4 % pacientov liečených ponesimodom a 87,5 % pacientov liečených teriflunomidom 14 mg dokončilo štúdiu podľa protokolu. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi liečebnými skupinami vyvážené. Na začiatku štúdie bol priemerný vek pacientov 37 rokov (štandardná odchýlka 8,74), 97 % bolo belochov a 65 % tvorili ženy. Priemerné trvanie ochorenia bolo 7,6 roka, priemerný počet relapsov

v predchádzajúcom roku bol 1,3 a priemerné skóre EDSS bolo 2,6; 57 % pacientov nedostávalo na SM žiadnu predchádzajúcu liečbu modifikujúcu priebeh ochorenia (DMT). Na začiatku štúdie malo 40 % pacientov liečených ponesimodom jednu alebo viac Gd+ T1 lézií na MRI mozgu (priemer 1,9).

Výsledky sú uvedené v tabuľke 3. Analýza populácií pacientov s rôznymi východiskovými hladinami aktivity ochorenia vrátane aktívneho a vysoko aktívneho ochorenia ukázala, že účinnosť ponesimodu v primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľoch bola konzistentná s celkovou populáciou.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti v štúdiu OPTIMUM

	Ponesimod 20 mg	Teriflunomid 14 mg
Klinický koncový ukazovateľ	N = 567	N = 566
Primárny koncový ukazovateľ		
Priemerná anualizovaná miera relapsov ^a	0,202	0,290
Relatívne zníženie miery	30,5 % (p = 0,0003)* (95 % CL: 15,2 %; 43,0 %)	
Pacienti s aspoň jedným potvrdeným relapsom	29,3 %	39,4 %
Sekundárne koncové ukazovatele		
Potvrdená akumulácia zdravotného postihnutia (CDA) ^b	N = 567	N = 566
Pacienti ^b s 12-týždňovou CDA	10,8 %	13,2 %
Zníženie relatívneho rizika ^c	17 % (p = 0,2939) (95 % CL: -18 %; 42 %)	
Pacienti ^b s 24-týždňovou CDA	8,7 %	10,5 %
Zníženie relatívneho rizika ^c	16 % (p = 0,3720) (95 % CL: -24 %; 43 %)	
Koncové ukazovatele z MRI		
Kumulatívny počet kombinovaných jedinečných aktívnych lézií (CUAL)	N = 539	N = 536
Priemerný počet CUAL za rok ^d	1,41	3,16
Relatívne zníženie	56 % (p < 0,0001)* (95 % CL: 45,8 %; 63,6 %)	

Všetky analýzy sú založené na úplnom analytickom súbore (FAS), ktorý zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov.

„N“ označuje počet pacientov zahrnutých do každej analýzy koncových ukazovateľov v každej liečebnej skupine.

^a Definovaná ako potvrdené relapsy za rok až do konca štúdie (negatívny binomický regresný model so stratifikačnými premennými (EDSS ≤ 3,5 verus EDSS > 3,5; DMT za posledné 2 roky pred randomizáciou [áno/nie]) a počet relapsov v roku pred zaradením do štúdie (<= 1, >= 2) ako kovariáty)

^b Na základe času do prvej 12-týždňovej/24-týždňovej udalosti CDA do konca štúdie (odhady pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy v 108. týždni)

^c Definované ako čas do 12-týždňovej/24-týždňovej CDA od začiatku do konca štúdie (stratifikovaný Coxov model proporcionálneho rizika; hodnota p založená na stratifikovanom log-rank teste). Dve vopred plánované metódy nepriameho porovnania preukázali konzistentný klinicky významný účinok ponesimodu v porovnaní s placebom v čase do prvej 12-týždňovej CDA; upravené nepriame porovnanie metódou MAIC ukázalo, že ponesimod znížil 12-týždňovú CDA o 40 % v porovnaní s placebom (pomer rizika: 0,60 [95 % IS: 0,34; 1,05]) a metaanalýza založená na modeli (MBMA) ukázala, že ponesimod znížil riziko 12-týždňovej CDA o 39 % v porovnaní s placebom (pomer rizík: 0,61 [95 % IS: (0,47; 0,80)])

^d Definovaný ako nové Gd+ T1 lézie plus nové alebo zväčšujúce sa T2 lézie [bez dvojitého započítania lézií] za rok od začiatku liečby do 108. týždňa (negatívny binomický regresný model so stratifikačnými faktormi a Gd+ T1 léziami (prítomnými/neprítomnými) na začiatku liečby ako kovariátmi)

* štatisticky významné podľa vopred definovanej stratégie multiplicitného testovania, CL: Limity spoľahlivosti

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Ponvory v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe sklerózy multiplex (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ponesimodu je podobná u zdravých osôb a osôb so sklerózou multiplex. Farmakokinetický profil ponesimodu vykazoval medzi účastníkmi „nízku až strednú“ variabilitu, približne 6 % – 33 %, a „nízku“ variabilitu u jednotlivých účastníkov, približne 12 % – 20 %.

Absorpcia

Čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie ponesimodu je 2 – 4 hodiny od podania dávky. Absolútna perorálna biologická dostupnosť dávky 10 mg je 83,8 %.

Vplyv potravy

Potrava nemá klinicky významný účinok na farmakokinetiku ponesimodu, preto sa ponesimod môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní zdravým jedincom je distribučný objem ponesimodu v rovnovážnom stave 160 l.

Ponesimod sa vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny (> 99 %) a distribuuje sa hlavne (78,5 %) v plazmatickej frakcii celej krvi. Štúdie na zvieratách preukázali, že ponesimod ľahko prekonáva hematoencefalickú bariéru.

Biotransformácia

Ponesimod sa pred vylučovaním u ľudí extenzívne metabolizuje, hoci hlavnou cirkulujúcou zložkou v plazme bol nezmenený ponesimod. V ľudskej plazme boli identifikované aj dva neaktívne cirkulujúce metabolity M12 a M13. M13 predstavuje približne 20 % a M12 predstavuje 6 % celkovej expozície súvisiacej s liekom. Obidva metabolity sú neaktívne na receptoroch SIP v koncentráciách dosiahnutých terapeutickými dávkami ponesimodu.

Štúdie *in vitro* s ľudskými pečňovými preparátmi ukazujú, že k metabolizmu ponesimodu dochádza prostredníctvom viacerých odlišných enzýmových systémov, vrátane viacerých enzýmov CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A a CYP4F12), UGT (hlavne UGT1A1 a UGT2B7) a oxidačných enzýmov nepatriacich medzi CYP450, bez významného príspevku niektorého jednotlivého enzýmu.

Výskumy *in vitro* naznačujú, že pri terapeutickej dávke 20 mg jedenkrát denne nevykazuje ponesimod a jeho metabolit M13 žiadny klinicky relevantný potenciál liekových interakcií pre enzýmy CYP alebo UGT alebo pre transportéry.

Eliminácia

Po jednorazovom intravenóznom podaní je celkový klírens ponesimodu 3,8 l/hodinu. Eliminačný polčas po perorálnom podaní je približne 33 hodín.

Po jednorazovom perorálnom podaní ¹⁴C-ponesimodu sa 57 % až 80 % dávky vylúčilo stolicou (16 % ako nezmenený ponesimod) a 10 % až 18 % močom (žiaden nezmenený ponesimod).

Linearita

Po perorálnom podaní ponesimodu sa hodnota C_{max} a AUC zvýšili približne úmerne dávke v skúmanom rozsahu dávky (1 – 75 mg). Rovnovážne hladiny sú približne 2,0- až 2,6-násobne vyššie ako po podaní jednej dávky a dosiahnu sa po 4 dňoch od podania udržiavacej dávky ponesimodu.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U dospelých pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu (CrCl) stanovený pomocou Cockroftovej-Gaultovej rovnice medzi 30 a 59 ml/min pre stredne závažnú a < 30 ml/min pre závažnú poruchu) nedošlo k významným zmenám v hodnotách C_{max} a AUC pre ponesimod v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (CrCl > 90 ml/min). Účinok dialýzy na farmakokinetiku ponesimodu sa neskúmal. Z dôvodu vysokej väzby ponesimodu na plazmatické bielkoviny (viac ako 99 %) sa neočakáva, že by dialýza zmenila celkovú a neviazanú koncentráciu ponesimodu a na základe týchto úvah sa nepredpokladajú žiadne úpravy dávky.

Porucha funkcie pečene

U dospelých pacientov bez SM s miernym, stredne závažným alebo závažným poškodením pečene (trieda A, B a C podľa Childa-Pugha, N = 8 pre každú kategóriu) sa hodnota $AUC_{0-\infty}$ ponesimodu zvýšila 1,3-, 2,0- a 3,1-násobne v porovnaní so zdravými jedincami. Na základe populačného farmakokinetického hodnotenia u väčšej skupiny osôb (N = 1245), vrátane 55 osôb so SM s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou na základe kritérií pracovnej skupiny pre dysfunkciu orgánov Národného onkologického inštitútu), sa odhadovalo 1,1-násobné zvýšenie hodnoty $AUC_{0-\infty}$ ponesimodu v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene.

Ponesimod je kontraindikovaný u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene, pretože riziko nežiaducich reakcií môže byť vyššie.

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky.

Vek

Výsledky populačnej farmakokinetickej analýzy ukázali, že vek (rozsah: 17 až 65 rokov) nemá významný vplyv na farmakokinetiku ponesimodu. Ponesimod sa neskúmal u staršej populácie (> 65 rokov).

Pohlavie

Pohlavie nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku ponesimodu.

Rasa

Neboli pozorované žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely medzi japonskými a beloškými alebo černoškými a beloškými jedincami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V pľúcach sa pozorovala prechodná adaptívna pľúcna histiocytóza a zvýšenie hmotnosti pľúc u myší, potkanov a psov po 4 týždňoch podávania ponesimodu, ale tieto prejavy už neboli prítomné alebo boli menej výrazné po 13 až 52 týždňoch podávania. Hladiny bez pozorovaného nežiaduceho účinku (NOAEL) na pľúcne nálezy boli zistené v 4-týždňových štúdiách toxicity na potkanoch a psoch a súviseli s hodnotami C_{max} a AUC_{0-24} podobnými alebo nižšími ako systémové expozície u človeka po odporúčanej dávke pre človeka (RHD) 20 mg/deň.

Arteriálne lézie pozorované u psa v srdci boli sekundárne k hemodynamickým zmenám. Je známe, že pes je obzvlášť citlivý na hemodynamické zmeny v srdci, a s tým spojená toxicita môže byť špecifická pre tento živočíšny druh a nie je prediktívnym faktorom rizika u ľudí. Pri porovnaní so systémovými expozíciami u ľudí pri RHD 20 mg/deň bola hodnota NOAEL u psa 4,3- resp. 6,2-násobne vyššia ako systémové expozície u ľudí na základe AUC_{0-24} resp. C_{max} .

Genotoxicita a karcinogenita

Ponesimod neodhalil genotoxický potenciál *in vitro* a *in vivo*.

Štúdie perorálnej karcinogenity ponesimodu sa uskutočňovali na myšiach a potkanoch počas 2 rokov. U potkanov sa nepozorovali žiadne neoplastické lézie až do najvyššej testovanej dávky, čo zodpovedá plazmatickej expozícii ponesimodu (AUC), ktorá je 18,7-krát vyššia ako u ľudí pri RHD 20 mg. U myší ponesimod zvýšil kombinovaný celkový výskyt hemangiosarkómu a hemangiómu u všetkých liečených samcov a u samíc s vysokou dávkou. Najnižšou testovanou dávkou u samíc je hladina bez pozorovaného účinku (NOEL) na karcinogézu a hodnota AUC₀₋₂₄ je 2,4-násobok systémovej expozície u ľudí pri RHD 20 mg.

Fertilita a reprodukčná toxicita

Ponesimod nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov a samíc potkanov pri plazmatických expozíciách (AUC) až do hladiny približne 18- a 31-násobne (u samcov a samíc) vyšších ako sú hladiny u ľudí pri RHD 20 mg/deň.

Keď sa ponesimod podával perorálne gravidným potkanom v období organogenézy, výrazne sa zhoršila miera prežitia embrya/plodu, ako aj jeho rast a morfológický vývoj. Pozorovali sa aj teratogénne účinky s výraznými skeletálnymi a viscerálnymi abnormalitami. Keď sa ponesimod podával perorálne gravidným králikom v období organogenézy, zaznamenal sa mierny nárast postimplantačných potratov a nálezov na plodoch (viscerálnych a skeletálnych). Plazmatická expozícia (AUC) u potkanov a králikov pri NOAEL (1 mg/kg/deň u oboch druhov) je nižšia ako expozícia u ľudí pri RHD 20 mg/deň.

Keď sa ponesimod perorálne podával samiciam potkanov počas gravidity a laktácie, pri najvyššej testovanej dávke sa pozorovalo zníženie prežívania mláďat a prírastku telesnej hmotnosti, ako aj oneskorené pohlavné dozrievanie. Fertilita samíc F1 sa znížila. Hodnota AUC₀₋₂₄ pri NOAEL 10 mg/kg/deň je 1,2- až 1,5-násobok hodnoty u ľudí pri RHD 20 mg/deň. Ponesimod bol prítomný v plazme mláďat F1, čo naznačuje expozíciu z mlieka laktujúcich samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Sodná soľ kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Stearát horečnatý
Mikrokryštalická celulóza
Povidón K30
Koloidný oxid kremičitý bezvodý
Laurylsíran sodný

Obal tablety

Hypromelóza 2910
Monohydrát laktózy
Makrogol 3350
Oxid titaničitý
Triacetín

Ponvory 3 mg filmom obalené tablety

Červený oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)

Ponvory 4 mg filmom obalené tablety
Červený oxid železitý (E172)
Čierny oxid železitý (E172)

Ponvory 5 mg filmom obalené tablety
Čierny oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)

Ponvory 7 mg filmom obalené tablety
Červený oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)

Ponvory 8 mg filmom obalené tablety
Červený oxid železitý (E172)
Čierny oxid železitý (E172)

Ponvory 9 mg filmom obalené tablety
Červený oxid železitý (E172)
Čierny oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)

Ponvory 10 mg filmom obalené tablety
Červený oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)

Ponvory 20 mg filmom obalené tablety
Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister ALU/ALU s vysúšadlom sa skladá z laminovanej hliníkovej fólie lisovanej za studena s integrovaným vysúšadlom a laminovanej hliníkovej pretláčacej krycej fólie.

Balenie na začatie liečby

Jedno blistrové balenie so 14 filmom obalenými tabletami na 2-týždňový liečebný režim obsahuje:

2 filmom obalené tablety 2 mg
2 filmom obalené tablety 3 mg
2 filmom obalené tablety 4 mg
1 filmom obalenú tabletu 5 mg
1 filmom obalenú tabletu 6 mg
1 filmom obalenú tabletu 7 mg
1 filmom obalenú tabletu 8 mg
1 filmom obalenú tabletu 9 mg
3 filmom obalené tablety 10 mg

Ponvory 20 mg filmom obalené tablety (balenie na udržiavaciu liečbu)

Balenie obsahujúce 28 filmom obalených tabliet alebo viacpočetné balenie obsahujúce 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. mája 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predložennom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa musí pred uvedením Ponvory na trh v každom členskom štáte dohodnúť na obsahu a formáte edukačného programu vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu s príslušným vnútroštátnym orgánom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa Ponvory uvádza na trh, bol všetkým zdravotníckym pracovníkom, ktorí majú v úmysle predpisovať Ponvory, poskytnutý informačný balíček pre zdravotníckych pracovníkov, ktorý obsahuje nasledujúce dokumenty:

- Informácie o tom, kde je možné nájsť najnovší súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC);
- Kontrolný zoznam pre zdravotníckych pracovníkov;
- Príručka pre pacienta/opatrovateľa;
- Karta s upozoreniami pre pacientov týkajúcimi sa gravidity.

Kontrolný zoznam pre zdravotníckych pracovníkov

Kontrolný zoznam pre zdravotníckych pracovníkov obsahuje tieto kľúčové informácie:

- Zvyšovanie dávky na začiatku liečby:
 - Začnite liečbu v 1. deň jednou 2 mg tabletou perorálne jedenkrát denne a postupujte podľa 14-dňovej titračnej schémy uvedenej v nasledujúcej tabuľke:

Deň titrácie	Denná dávka
1. a 2. deň	2 mg
3. a 4. deň	3 mg
5. a 6. deň	4 mg
7. deň	5 mg
8. deň	6 mg
9. deň	7 mg
10. deň	8 mg
11. deň	9 mg
12., 13. a 14. deň	10 mg

Po dokončení titrácie dávky sa odporúča udržiavacia dávka Ponvory jedna 20 mg tableta užívaná perorálne jedenkrát denne.

- Opätovné začatie liečby Ponvory po jej prerušení počas titrácie dávky alebo udržiavacieho obdobia:
 - Ak sa vynechajú menej ako 4 po sebe idúce dávky, pokračujte v liečbe prvou vynechanou dávkou.
 - Ak sa vynechajú 4 alebo viac po sebe idúcich dávok, znovu začnite liečbu 1. dňom (2 mg) titračného režimu (nové balenie na začatie liečby).
- Keď sa počas obdobia titrácie alebo udržiavacej liečby vynechajú 4 alebo viac po sebe idúcich dávok Ponvory, odporúča sa rovnaké monitorovanie pri prvej dávke ako pri začatí liečby.
- Povinné požiadavky pred začatím liečby:

Pred prvou dávkou Ponvory

- Vykonajte elektrokardiogram (EKG), aby ste určili, či je potrebné monitorovanie pri prvej dávke. U pacientov s určitými už existujúcimi ochoreniami sa odporúča monitorovanie pri prvej dávke (pozri nižšie).
- Skontrolujte výsledky kompletného krvného obrazu (CBC) s diferenciálnym (vrátane počtu lymfocytov), ktoré boli získané v priebehu 6 mesiacov pred začatím liečby alebo po ukončení predchádzajúcej liečby.
- V priebehu 6 mesiacov pred začatím liečby vykonajte test funkcie pečene (transaminázy, bilirubín).
- Pred začatím liečby zabezpečte vyšetrenie očného pozadia vrátane makuly. Liečba liekom Ponvory sa nemá začať u pacientov s makulárnym edémom až do jeho vymiznutia.
- Pred začatím liečby u žien vo fertílno m veku musí byť k dispozícii negatívny výsledok tehotenského testu.
- U pacientov bez lekárskej potvrdennej anamnézy ovčích kiahní alebo bez dokumentácie absolvovania úplného očkovacieho programu proti vírusu varicella zoster (VZV) vykonajte test na protilátky proti VZV. Ak je výsledok testu negatívny, očkovanie VZV sa odporúča najmenej 4 týždne pred začatím liečby Ponvory, aby sa dosiahol úplný účinok očkovania.
- Začatie liečby Ponvory sa má u pacientov so závažnou aktívnou infekciou odložiť až do jej vymiznutia.
- Skontrolujte lieky podávané v súčasnosti aj v minulosti. Ak pacienti užívajú antineoplastickú, imunosupresívnu alebo imunomodulačnú liečbu alebo ak takéto lieky

užívali v minulosti, pred začatím liečby zväžte možné nezamýšľané aditívne účinky na imunitný systém.

- Presvedčte sa, či pacienti neužívajú lieky, ktoré môžu spomaliť srdcovú frekvenciu alebo atrioventrikulárne (AV) vedenie.

Monitorovanie pri prvej dávke

- Odporúča sa pre pacientov so sínusovou bradykardiou (srdcová frekvencia menej ako 50 úderov/min), s AV blokádou prvého alebo druhého stupňa [Mobitzova blokáda I. typu] alebo s infarktom myokardu alebo srdcovým zlyhávaním v anamnéze, ku ktorým došlo viac ako 6 mesiacov pred začatím liečby, ktorí sú v stabilnom stave.
 - Monitorujte pacientov z hľadiska prejavov a príznakov bradykardie počas 4 hodín po prvej dávke s meraním srdcovej frekvencie a krvného tlaku minimálne raz za hodinu.
 - Na konci 4-hodinového obdobia pozorovania vyhotovte pre týchto pacientov EKG.
 - Monitorovanie predĺžte až do vymiznutia problémov, ak:
 - Srdcová frekvencia je 4 hodiny od podania dávky menej ako 45 úderov/min,
 - Srdcová frekvencia je 4 hodiny od podania dávky na najnižšej hodnote od podania dávky alebo
 - EKG vykonané 4 hodiny od podania dávky ukazuje nový nástup AV blokády druhého alebo vyššieho stupňa.
 - Ak je potrebná farmakologická liečba, pokračujte v monitorovaní cez noc až do druhého dňa a zopakujte 4-hodinové monitorovanie po druhej dávke.
- Pred začatím liečby Ponvory je potrebné získať odporúčanie kardiológa, aby sa stanovilo celkové riziko a prínos a najvhodnejšia stratégia monitorovania, u nasledujúcich pacientov:
 - Pacienti s významným predĺžením QT intervalu (QTc viac ako 500 ms) alebo pacienti, ktorí sa už liečia liekmi predlžujúcimi QT interval so známymi arytmogénnymi vlastnosťami (riziko torsades de pointes).
 - Pacienti s flutterom/fibriláciou predsiení alebo arytmiami liečení antiarytmikami triedy Ia (napr. chinidín, prokaínamid) alebo triedy III (napr. amiodarón, sotalol).
 - Pacienti s nestabilnou ischemickou chorobou srdca, dekompenzovaným srdcovým zlyhávaním, ktoré sa vyskytlo viac ako 6 mesiacov pred začiatkom liečby, anamnézou zastavenia srdca, cerebrovaskulárnym ochorením (TIA, cievná mozgová príhoda, ktorá sa vyskytla viac ako 6 mesiacov pred začiatkom liečby) a nekontrolovanou hypertenziou; keďže u týchto pacientov môže byť závažná bradykardia zle tolerovaná; liečba sa neodporúča.
 - Pacienti s anamnézou AV blokády druhého stupňa (Mobitzova blokáda II. typu) alebo AV blokády vyššieho stupňa, syndrómom chorého sínusu alebo sinoatriálnou blokádou srdca.
 - Pacienti s anamnézou opakujúcej sa synkopy alebo symptomatickej bradykardie.
 - Pacienti, ktorí dostávajú súbežnú liečbu liekmi znižujúcimi srdcovú frekvenciu (napr. betablokátory, nedihydropyridínové blokátory kalciového kanála, ako je diltiazem a verapamil, a iné lieky, ktoré môžu znížiť srdcovú frekvenciu, ako je digoxín); zväžte potrebu prechodu na lieky, ktoré neznižujú srdcovú frekvenciu. Súbežné užívanie týchto liekov počas začatia liečby Ponvory môže byť spojené so závažnou bradykardiou a srdcovou blokádou.
 - Ponvory je kontraindikovaný u nasledujúcich pacientov:
 - Pacienti, ktorí majú precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
 - Pacienti v stave imunodeficiencie.
 - Pacienti, u ktorých sa za posledných 6 mesiacov vyskytol infarkt myokardu, nestabilná angina pectoris, cievná mozgová príhoda, TIA, dekompenzované srdcové zlyhávanie vyžadujúce hospitalizáciu alebo srdcové zlyhávanie triedy III/IV podľa klasifikácie New York Heart Association (NYHA).

- Pacienti, ktorí majú druhý stupeň AV blokády alebo tretí stupeň AV blokády (Mobitzova blokáda II. typu) alebo syndróm chorého sínusu, pokiaľ pacient nemá funkčný kardiostimulátor.
 - Pacienti so závažnými aktívnymi infekciami a pacienti s aktívnymi chronickými infekciami.
 - Pacienti s aktívnymi malignitami.
 - Pacienti so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B a C podľa Childa-Pugha).
 - Ženy, ktoré sú tehotné a ženy vo fertílno m veku nepoužívajúce účinnú antikoncepciu.
- Ponvory znižuje počet lymfocytov v periférnej krvi. Pred začatím liečby je potrebné u všetkých pacientov skontrolovať výsledky kompletného krvného obrazu s diferenciálnym (vrátane počtu lymfocytov), ktoré boli získané v priebehu 6 mesiacov pred začatím liečby alebo po ukončení predchádzajúcej liečby. Počas liečby sa tiež pravidelne odporúčajú hodnotenia kompletného krvného obrazu. Ak sa potvrdí absolútny počet lymfocytov $< 0,2 \times 10^9/l$, liečba Ponvory sa má prerušiť, kým hladina nedosiahne hodnotu $> 0,8 \times 10^9/l$ – potom je možné zvážiť opätovné začatie liečby Ponvory.
 - Ponvory má imunosupresívny účinok, ktorý pacientov predisponuje na infekcie vrátane oportúnnych infekcií, ktoré môžu byť fatálne; okrem toho môže zvýšiť riziko vzniku zhubných nádorov, najmä kožných. Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní, najmä pacienti so súbežnými ochoreniami alebo známymi rizikovými faktormi, ako je predchádzajúca imunosupresívna liečba. Ukončenie liečby u pacientov so zvýšeným rizikom infekcií alebo malignít sa má zvážiť od prípadu k prípadu.
 - Odložte začatie liečby Ponvory u pacientov so závažnými aktívnymi infekciami, až kým nedôjde k ich vymiznutiu. Má sa zvážiť prerušenie liečby počas závažnej infekcie. Antineoplastické, imunomodulačné alebo imunosupresívne terapie sa majú podávať s opatrnosťou z dôvodu rizika aditívnych účinkov na imunitný systém, a to aj u pacientov, ktorí takéto lieky užívali v minulosti. Z toho istého dôvodu sa má rozhodnutie o dlhodobej súbežnej liečbe kortikosteroidmi urobiť po dôkladnom zvážení a pri prechode z liekov s predĺženými imunitnými účinkami sa má zvážiť ich počas a mechanizmus účinku.
 - Odporúča sa ostražitosť vzhľadom na vznik malignít kože. Upozornite pacientov, aby sa nevystavovali slnečnému žiareniu a UV žiareniu bez ochrany. Pacienti nemajú súčasne dostávať fototerapiu ultrafialovým žiarením B (UVB) alebo fotochemoterapiu psoralénom a ultrafialovým žiarením A (PUVA). Pacienti s už existujúcimi kožnými poruchami a pacienti s novými alebo meniacimi sa kožnými léziami majú byť odoslaní k dermatológovi, aby určil vhodný spôsob monitorovania.
 - Pacienti majú byť poučení, aby počas liečby a 1 týždeň po poslednej dávke Ponvory okamžite hlásili prejavy a príznaky infekcií svojmu predpisujúcemu lekárovi. Lekári musia byť tiež ostražití, pokiaľ ide o prejavy a príznaky infekcie.
 - Ak existuje podozrenie na kryptokokovú meningitídu, liečba Ponvory sa má prerušiť, kým nebude kryptokoková infekcia vylúčená. Ak sa diagnostikuje kryptokoková infekcia, má sa začať vhodná liečba.

U pacientov liečených inými modulátormi receptora sfingozín-1-fosfátu (S1P) boli hlásené smrteľné prípady kryptokokovej meningitídy a prípady diseminovaných kryptokokových infekcií.

- Lekári musia byť ostražití, pokiaľ ide o klinické prejavy a príznaky alebo nálezy z magnetickej rezonancie (MRI) svedčiace o progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML), oportúnnnej vírusovej infekcii mozgu spôsobenej polyomavírusom John Cunningham. Ak je podozrenie na PML, liečba Ponvory sa má prerušiť až do vylúčenia PML. Ak sa PML potvrdí, liečba Ponvory sa má ukončiť.

Prípady PML boli hlásené u pacientov liečených iným modulátorom receptora S1P a inými terapiami sklerózy multiplex (SM).

- Použitie živých oslabených vakcín môže byť spojené s rizikom infekcie, a preto sa im treba vyhnúť počas liečby Ponvory a 1 týždeň po ukončení liečby. Ak sa vyžaduje očkovanie živou oslabenou vakcínou, liečba Ponvory sa má prerušiť na čas 1 týždeň pred plánovaným očkovaním až 4 týždne po plánovanom očkovaní.
- U všetkých pacientov sa odporúča oftalmologické vyšetrenie očného pozadia vrátane makuly:
 - Pred začatím liečby Ponvory.
 - Kedykoľvek, ak pacient počas liečby Ponvory hlási akúkoľvek zmenu videnia. Liečba ponesimodom sa nemá začať u pacientov s makulárnym edémom až do jeho vymiznutia. Pacienti, u ktorých sa objavia vizuálne príznaky makulárneho edému, majú byť vyšetrení; ak sa makulárny edém potvrdí, liečba Ponvory sa má ukončiť. Po ústupe makulárneho edému je potrebné pred opätovným začatím liečby zvážiť potenciálne prínosy a riziká Ponvory.
 - Pacienti s uveitídou alebo diabetes mellitus v anamnéze majú absolvovať pred začatím liečby Ponvory pravidelné vyšetrenia očného pozadia, vrátane makuly, a počas liečby majú absolvovať následné vyšetrenia.
- Ponvory je kontraindikovaný počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.
 - Pred začatím liečby musí byť u žien vo fertilnom veku k dispozícii negatívny výsledok tehotenského testu; tehotenské testy sa musia počas liečby opakovať vo vhodných intervaloch.
 - Pred začatím a počas liečby Ponvory majú byť ženy vo fertilnom veku poučené o možnom závažnom riziku pre plod počas liečby Ponvory, čo uľahčuje karta s upozoreniami pre pacientov týkajúcimi sa gravidity.
 - Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby Ponvory a minimálne 1 týždeň po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu.
 - Liečba Ponvory sa musí ukončiť najmenej 1 týždeň pred pokusom o otehotnenie.
 - Aktivita ochorenia sa môže vrátiť, keď sa liečba Ponvory ukončí z dôvodu gravidity alebo pokusu o otehotnenie.
 - Ak žena otehotnie počas liečby, musí okamžite prestať užívať Ponvory. Je potrebné poskytnúť lekárske rady týkajúce sa rizika škodlivých účinkov na plod spojených s liečbou Ponvory a vykonať následné vyšetrenia.
 - Ponvory sa nemá užívať počas dojčenia.
 - Lekári sú povzbudzovaní, aby tehotné pacientky zaregistrovali do programu Dôkladné sledovanie výsledkov tehotenstva pacientok užívajúcich Ponvory (POEM, Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring), alebo sa do tohto registra môžu prihlásiť pacientky samy.
- U pacientov užívajúcich Ponvory sa môže vyskytnúť zvýšenie hladiny transamináz a bilirubínu. Pred začatím liečby sa majú preskúmať výsledky pečeňových testov získané za posledných 6 mesiacov. U pacientov, u ktorých sa počas liečby Ponvory rozvinú príznaky svedčiace o dysfunkcii pečene, sa má sledovať hepatotoxicita a liečba sa má ukončiť, ak sa potvrdí významné poškodenie pečene (napr. alanínaminotransferáza [ALT] prekročí 3-násobok hornej hranice normálu (ULN) a celkový bilirubín prekročí 2-násobok ULN).
- Ponvory môže spôsobiť pokles funkcie pľúc. Ak je to klinicky indikované, má sa počas liečby Ponvory vykonať spirometrické vyhodnotenie respiračných funkcií.
- Počas liečby Ponvory sa má pravidelne sledovať krvný tlak.
- U pacientov liečených Ponvory boli hlásené záchvaty. Lekári musia byť ostražití, pokiaľ ide o záchvaty, najmä u pacientov s anamnézou záchvatov alebo s rodinnou anamnézou epilepsie.

- U pacientov, ktorí dostávali modulátor receptora S1P, boli hlásené zriedkavé prípady syndrómu reverzibilnej posteriornej encefalopatie (PRES). Ak sa u pacienta liečeného Ponvory objavia neočakávané neurologické alebo psychické prejavy alebo príznaky, prejavy alebo príznaky svedčiace o zvýšenom intrakraniálnom tlaku alebo ak nastane zrýchlené zhoršenie neurologického stavu, okamžite sa má naplánovať kompletne fyzické a neurologické vyšetrenie a má sa zvážiť vyšetrenie pomocou MRI. Príznaky PRES sú zvyčajne reverzibilné, ale môžu sa vyvinúť do ischemickej cievnej mozgovej príhody alebo krvácania do mozgu. Oddialenie určenia diagnózy a liečby môže viesť k trvalým neurologickým následkom. Ak existuje podozrenie na PRES, liečba Ponvory sa má ukončiť.

Príručka pre pacienta/opatrovateľa

Príručka pre pacienta/opatrovateľa má obsahovať tieto kľúčové informácie:

- Čo je Ponvory a ako účinkuje.
- Čo je skleróza multiplex.
- Pacienti si majú pred začatím liečby dôkladne prečítať Písomnú informáciu pre používateľa a majú si ju uschovať pre prípad, že sa na ňu budú potrebovať počas liečby obrátiť.
- Pred podaním prvej dávky Ponvory majú pacienti absolvovať vyšetrenie EKG, aby sa zistilo, či je potrebné monitorovanie pri prvej dávke. EKG musia absolvovať aj pred opätovným začatím liečby v prípade, že sa vynechá 4 alebo viac po sebe nasledujúcich dávok.
- Na začiatku liečby Ponvory majú pacienti použiť balenie na začatie liečby a majú postupovať podľa 14-dňovej titračnej schémy.
- Pacienti majú okamžite hlásiť predpisujúcemu lekárovi akékoľvek prejavy a príznaky svedčiace o pomalejšej srdcovej frekvencii (napr. závrat, vertigo, nauzea a palpitácie) po prvej dávke Ponvory.
- Pacienti majú kontaktovať svojho predpisujúceho lekára v prípade prerušenia liečby (t.j. vynechania 4 alebo viacerých po sebe nasledujúcich dávok). Pacienti nemajú znovu začať liečbu Ponvory bez toho, aby sa poradili s predpisujúcim lekárom, pretože bude možno potrebné znovu začať liečbu novým balením na začatie liečby.
- Pacienti majú mať pred podaním prvej dávky Ponvory zhodnotený nedávny (t.j. do 6 mesiacov alebo po ukončení predchádzajúcej liečby) krvný obraz.
- Pacientom, ktorí neprekonali infekciu VZV (ovčie kiahne) alebo ktorí neboli v minulosti očkovaní proti VZV majú byť vyšetrení, a ak je to potrebné, odporúča sa, aby boli zaočkovaní aspoň 4 týždne pred začatím liečby Ponvory.
- Pacienti majú okamžite hlásiť akékoľvek prejavy a príznaky infekcie počas liečby Ponvory a do 1 týždňa od poslednej dávky Ponvory svojmu predpisujúcemu lekárovi.
- Pred začatím liečby je potrebné skontrolovať zrak pacienta; pacienti majú okamžite hlásiť akékoľvek prejavy a príznaky zhoršenia zraku počas liečby Ponvory a do 1 týždňa od jej ukončenia svojmu predpisujúcemu lekárovi.
- Ponvory sa nesmie užívať počas gravidity alebo u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu. Ženy vo fertilnom veku:
 - Majú byť predpisujúcim lekárom informované o riziku škodlivých účinkov na plod spojených s liečbou Ponvory pred začatím liečby a opakovane počas liečby.
 - Majú mať pred začatím liečby Ponvory negatívny tehotenský test.
 - Majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby Ponvory a najmenej 1 týždeň po ukončení liečby Ponvory. Pacientkam sa odporúča, aby sa porozprávali so svojím lekárom o spoľahlivých metódach antikoncepcie.
 - Majú byť predpisujúcim lekárom informované o tom, že aktivita ochorenia sa môže vrátiť, keď sa liečba Ponvory ukončí z dôvodu gravidity alebo pokusu o otehotnenie.
 - Majú okamžite nahlásiť svojmu predpisujúcemu lekárovi akúkoľvek graviditu (plánovanú alebo neplánovanú), ktorá sa vyskytne počas liečby Ponvory alebo do 1 týždňa po ukončení liečby Ponvory.
 - Ak počas liečby otehotnejú, majú okamžite ukončiť liečbu Ponvory.
 - Nemajú užívať Ponvory počas dojčenia.

Ďalšie informácie a pokyny týkajúce sa antikoncepcie, gravidity a dojčenia nájdete na karte s upozoreniami pre pacientov týkajúcimi sa gravidity.

- Pred začatím liečby sa majú vykonať testy funkcie pečene; pacienti majú okamžite hlásiť svojmu predpisujúcemu lekárovi akékoľvek prejavy alebo príznaky svedčiace o dysfunkcii pečene (napr. nevoľnosť, vracanie, bolesť žalúdka, únavu, stratu chuti do jedla, zožltnutie kože alebo očných bielok, tmavý moč).
- Pacienti majú okamžite hlásiť svojmu predpisujúcemu lekárovi akékoľvek prejavy alebo príznaky nových alebo zhoršujúcich sa problémov s dýchaním (napr. dýchavičnosť).
- Počas liečby Ponvory sa má pravidelne sledovať krvný tlak.
- U pacientov liečených Ponvory boli hlásené prípady rakoviny kože. Pacienti majú obmedziť svoju expozíciu slnečnému žiareniu a UV žiareniu, napríklad nosením ochranného odevu a pravidelným používaním opaľovacieho krému s vysokým ochranným faktorom. Pacienti majú okamžite informovať svojho predpisujúceho lekára, ak sa u nich objavia akékoľvek uzlíky na koži (napr. lesklé, perleťové uzlíky), škvrny alebo otvorené rany, ktoré sa v priebehu niekoľkých týždňov nezahoja. Príznaky rakoviny kože môžu zahŕňať abnormálny rast alebo zmeny kožného tkaniva (napr. nezvyčajné materské znamienka) so zmenami farby, tvaru alebo veľkosti v priebehu času.
- Pacienti majú informovať svojho predpisujúceho lekára o už existujúcej epilepsii alebo rodinnej anamnéze epilepsie.
- Pacienti majú okamžite hlásiť svojmu predpisujúcemu lekárovi akékoľvek prejavy alebo príznaky svedčiace o PRES (t.j. náhlu závažnú bolesť hlavy, náhlu zmätenosť, náhlu stratu zraku alebo iné zmeny videnia, záchvaty).

Karta s upozoreniami pre pacientov týkajúcimi sa gravidity

Karta s upozoreniami pre pacientov týkajúcimi sa gravidity pre pacientky vo fertilnom veku, má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Ponvory je kontraindikovaný počas gravidity a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.
- Predpisujúci lekári poskytnú pred začatím liečby a opakovane počas liečby rady týkajúce sa škodlivých účinkov Ponvory na plod a potrebných opatrení na minimalizáciu tohto rizika.
- Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby Ponvory a minimálne 1 týždeň po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu. Pacientkam sa odporúča, aby sa porozprávali so svojím lekárom o spoľahlivých metódach antikoncepcie.
- Pred začatím liečby Ponvory sa musí vykonať tehotenský test a predpisujúci lekár musí overiť jeho negatívny výsledok. Tehotenské testy sa musia počas liečby vo vhodných intervaloch opakovať.
- Ak žena otehotnie, má podozrenie, že je tehotná alebo sa rozhodne otehotniť, liečba Ponvory sa musí okamžite ukončiť a je potrebné požiadať o lekárske rady týkajúce sa rizika škodlivých účinkov na plod. Je potrebné vykonať následné vyšetrenia. Pacientky majú okamžite informovať svojho predpisujúceho lekára o akomkoľvek tehotenstve (plánovanom alebo neúmyselnom), ktoré nastane počas liečby Ponvory alebo do 1 týždňa po ukončení liečby Ponvory.
- Ponvory sa musí prestať užívať najmenej 1 týždeň pred pokusom o otehotnenie.
- Aktivita ochorenia sa môže vrátiť, keď sa liečba Ponvory ukončí z dôvodu gravidity alebo pokusu o otehotnenie.
- Ženám vystaveným Ponvory počas tehotenstva sa odporúča, aby sa zaregistrovali do programu Dôkladné sledovanie výsledkov tehotenstva pacientok užívajúcich Ponvory (POEM, Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring), ktorý monitoruje výsledky tehotenstva.
- Ponvory sa nemá užívať počas dojčenia.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA S BALENÍM NA ZAČATIE LIEČBY

1. NÁZOV LIEKU

Ponvory 2 mg filmom obalené tablety
Ponvory 3 mg filmom obalené tablety
Ponvory 4 mg filmom obalené tablety
Ponvory 5 mg filmom obalené tablety
Ponvory 6 mg filmom obalené tablety
Ponvory 7 mg filmom obalené tablety
Ponvory 8 mg filmom obalené tablety
Ponvory 9 mg filmom obalené tablety
Ponvory 10 mg filmom obalené tablety
ponesimod

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna 2 mg filmom obalená tableta obsahuje 2 mg ponesimodu

Jedna 3 mg filmom obalená tableta obsahuje 3 mg ponesimodu

Jedna 4 mg filmom obalená tableta obsahuje 4 mg ponesimodu

Jedna 5 mg filmom obalená tableta obsahuje 5 mg ponesimodu

Jedna 6 mg filmom obalená tableta obsahuje 6 mg ponesimodu

Jedna 7 mg filmom obalená tableta obsahuje 7 mg ponesimodu

Jedna 8 mg filmom obalená tableta obsahuje 8 mg ponesimodu

Jedna 9 mg filmom obalená tableta obsahuje 9 mg ponesimodu alebo

Jedna 10 mg filmom obalená tableta obsahuje 10 mg ponesimodu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Balenie na začatie liečby

14 filmom obalených tabliet

Jedno balenie so 14 filmom obalenými tabletami na 2-týždňový liečebný režim obsahuje:

2 filmom obalené tablety Ponvory 2 mg

2 filmom obalené tablety Ponvory 3 mg

- 2 filmom obalené tablety Ponvory 4 mg
- 1 filmom obalenú tabletu Ponvory 5 mg
- 1 filmom obalenú tabletu Ponvory 6 mg
- 1 filmom obalenú tabletu Ponvory 7 mg
- 1 filmom obalenú tabletu Ponvory 8 mg
- 1 filmom obalenú tabletu Ponvory 9 mg
- 3 filmom obalené tablety Ponvory 10 mg

5. ŠPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1550/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

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

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIE PUZDRO S BALENÍM NA ZAČATIE LIEČBY

1. NÁZOV LIEKU

Ponvory 2 mg filmom obalené tablety
Ponvory 3 mg filmom obalené tablety
Ponvory 4 mg filmom obalené tablety
Ponvory 5 mg filmom obalené tablety
Ponvory 6 mg filmom obalené tablety
Ponvory 7 mg filmom obalené tablety
Ponvory 8 mg filmom obalené tablety
Ponvory 9 mg filmom obalené tablety
Ponvory 10 mg filmom obalené tablety
ponesimod

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Balenie na začatie liečby

Jedno balenie so 14 filmom obalenými tabletami na 2-týždňový liečebný režim obsahuje:

2 filmom obalené tablety Ponvory 2 mg
2 filmom obalené tablety Ponvory 3 mg
2 filmom obalené tablety Ponvory 4 mg
1 filmom obalenú tabletu Ponvory 5 mg
1 filmom obalenú tabletu Ponvory 6 mg
1 filmom obalenú tabletu Ponvory 7 mg
1 filmom obalenú tabletu Ponvory 8 mg
1 filmom obalenú tabletu Ponvory 9 mg
3 filmom obalené tablety Ponvory 10 mg

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

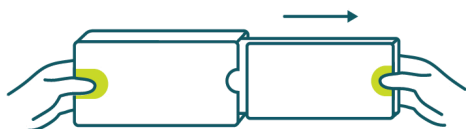
Na perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

(1) Stlačiť a podržať



(2) Vytiahnuť



6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1550/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

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

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

VNÚTORNÉ PUZDRO S BALENÍM NA ZAČATIE LIEČBY

1. NÁZOV LIEKU

Ponvory 2 mg filmom obalené tablety
Ponvory 3 mg filmom obalené tablety
Ponvory 4 mg filmom obalené tablety
Ponvory 5 mg filmom obalené tablety
Ponvory 6 mg filmom obalené tablety
Ponvory 7 mg filmom obalené tablety
Ponvory 8 mg filmom obalené tablety
Ponvory 9 mg filmom obalené tablety
Ponvory 10 mg filmom obalené tablety
ponesimod

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Užívajte 1 tabletu denne

Otvoriť



Preložiť a zatvoriť



Dátum začatia

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

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER BALENIA NA ZAČATIE LIEČBY (3 blistre uzavreté vo vnútornom puzdre)

1. NÁZOV LIEKU

Ponvory 2 mg filmom obalené tablety
Ponvory 3 mg filmom obalené tablety
Ponvory 4 mg filmom obalené tablety
Ponvory 5 mg filmom obalené tablety
Ponvory 6 mg filmom obalené tablety
Ponvory 7 mg filmom obalené tablety
Ponvory 8 mg filmom obalené tablety
Ponvory 9 mg filmom obalené tablety
Ponvory 10 mg filmom obalené tablety
ponesimod

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA 20 mg

1. NÁZOV LIEKU

Ponvory 20 mg filmom obalené tablety
ponesimod

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 20 mg ponesimodu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1550/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ponvory 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIE PUZDRO 20 mg

1. NÁZOV LIEKU

Ponvory 20 mg filmom obalené tablety
ponesimod

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 20 mg ponesimodu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

(1) Stlačiť a podržať



(2) Vytiahnuť



6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1550/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ponvory 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

VNÚTORNÉ PUZDRO 20 mg

1. NÁZOV LIEKU

Ponvory 20 mg filmom obalené tablety
ponesimod

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Užívajte 1 tabletu denne

Otvoriť



Preložiť a zatvoriť



Dátum začatia

1. TÝŽDEŇ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
2. TÝŽDEŇ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
3. TÝŽDEŇ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
4. TÝŽDEŇ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER 20 mg (2 blistre uzavreté vo vnútornom puzdre)

1. NÁZOV LIEKU

Ponvory 20 mg filmom obalené tablety
ponesimod

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Janssen-Cilag International NV

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATULE PRE 20 mg VIACPOČETNÉ BALENIE (S BLUE BOXOM)**

1. NÁZOV LIEKU

Ponvory 20 mg filmom obalené tablety
ponesimod

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg ponesimodu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

Viacpočetné balenie: 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1550/003 84 tabliet (3 balenia po 28)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ponvory 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIE PUZDRO PRE 20 mg VIACPOČETNÉ BALENIE (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Ponvory 20 mg filmom obalené tablety
ponesimod

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg ponesimodu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozrite písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28 filmom obalených tabliet. Súčasť viacpočetného balenia. Nesmie sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

(1) Stlačiť a podržať



(2) Vytiahnuť



6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1550/003 84 tabliet (3 balenia po 28)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ponvory 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

VNÚTORNÉ PUZDRO PRE 20 mg VIACPOČETNÉ BALENIE

1. NÁZOV LIEKU

Ponvory 20 mg filmom obalené tablety
ponesimod

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Užívajte 1 tabletu denne

Otvoriť



Preložiť a zatvoriť



Dátum začatia

1. TÝŽDEŇ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
2. TÝŽDEŇ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
3. TÝŽDEŇ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
4. TÝŽDEŇ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER 20 mg (2 blistre uzavreté vo vnútornom puzdre) VIACPOČETNÉ BALENIE

1. NÁZOV LIEKU

Ponvory 20 mg filmom obalené tablety
ponesimod

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ponvory 2 mg filmom obalené tablety
Ponvory 3 mg filmom obalené tablety
Ponvory 4 mg filmom obalené tablety
Ponvory 5 mg filmom obalené tablety
Ponvory 6 mg filmom obalené tablety
Ponvory 7 mg filmom obalené tablety
Ponvory 8 mg filmom obalené tablety
Ponvory 9 mg filmom obalené tablety
Ponvory 10 mg filmom obalené tablety
Ponvory 20 mg filmom obalené tablety
ponesimod

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ponvory a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ponvory
3. Ako užívať Ponvory
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ponvory
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ponvory a na čo sa používa

Čo je Ponvory

Ponvory obsahuje liečivo ponesimod. Ponesimod patrí do skupiny liekov nazývaných modulátory receptora sfingozín-1-fosfátu (S1P).

Na čo sa Ponvory používa

Ponvory sa používa na liečbu dospelých s relapsujúcimi formami roztrúsenej sklerózy [(sklerózy multiplex), RSM] s aktívnym ochorením. Aktívne ochorenie RSM je vtedy, keď sú prítomné relapsy (ataky) alebo keď výsledky MRI (magnetickej rezonancie) vykazujú prejavy zápalu.

Čo je roztrúsená skleróza (skleróza multiplex)

Skleróza multiplex (SM) postihuje nervy v mozgu a mieche (centrálny nervový systém).

Pri SM imunitný systém (jeden z hlavných obranných systémov tela) nefunguje správne.

Imunitný systém napáda ochranný obal nervových buniek nazývaný myelínová pošva – a to spôsobuje zápal.

Tento rozpad myelínovej pošvy (nazývaný demyelinizácia) spôsobí, že nervy prestanú správne fungovať.

Príznaky SM závisia od toho, ktorá časť mozgu a miechy je postihnutá. Môžu zahŕňať problémy s chôdzou a rovnováhou, slabosť, zníženie citlivosti, dvojité videnie a rozmazané videnie, slabú koordináciu a problémy s močovým mechúrom.

Príznaky relapsu môžu po skončení relapsu úplne vymiznúť – niektoré problémy však môžu pretrvávať.

Ako Ponvory účinkuje

Ponvory znižuje cirkulujúce lymfocyty, čo sú biele krvinky, ktoré sú súčasťou imunitného systému. Robí to tak, že ich udržiava v lymfatických orgánoch (lymfatických uzlinách). To znamená, že je k dispozícii menej lymfocytov, ktoré môžu napadnúť myelínovú pošvu okolo nervov v mozgu a mieche.

Zníženie poškodenia nervov u pacientov so SM znižuje počet atakov (relapsov) a spomaľuje zhoršovanie ochorenia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Ponvory

Neužívajte Ponvory

- ak ste alergický na ponesimod alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak vám váš lekár povedal, že máte závažne oslabený imunitný systém
- ak ste mali srdcový infarkt, bolesť na hrudi nazývanú nestabilná angina pectoris, cievnu mozgovú príhodu alebo malú cievnu mozgovú príhodu (prechodný ischemický záchvat, TIA) alebo určité typy srdcového zlyhávania za posledných 6 mesiacov
- ak máte určité typy srdcovej blokády (abnormálny záznam o činnosti srdca na EKG (elektrokardiogram), zvyčajne sprevádzaný pomalým srdcovým rytmom) alebo nepravidelný alebo abnormálny srdcový rytmus (arytmia), pokiaľ nemáte kardiostimulátor
- ak máte závažnú aktívnu infekciu alebo aktívnu chronickú infekciu
- ak máte aktívnu rakovinu
- ak máte stredne závažné alebo závažné problémy s pečťou
- ak ste tehotná alebo ste žena v plodnom veku a nepoužívate účinnú antikoncepciu.

Ak si nie ste istý, či sa na vás niečo z toho vzťahuje, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať Ponvory.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Ponvory, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte nepravidelný alebo neprirodzený alebo pomalý srdcový rytmus
- ak ste niekedy mali cievnu mozgovú príhodu alebo iné ochorenia súvisiace s krvnými cievami v mozgu
- ak ste niekedy náhle stratili vedomie alebo omdleli (synkopa)
- ak máte horúčku alebo infekciu
- ak máte imunitný systém, ktorý nefunguje správne z dôvodu ochorenia alebo užívania liekov, ktoré oslabujú váš imunitný systém.
- ak ste nikdy nemali ovčie kiahne (varicella) alebo ste nedostali očkovaciu látku proti ovčím kiahňam. Váš lekár vám môže urobiť krvný test na vírus ovčích kiahní. Možno budete musieť absolvovať celý očkovací cyklus vakcínou proti ovčím kiahňam a potom počkať 1 mesiac, kým začnete užívať Ponvory.
- ak máte problémy s dýchaním (ako sú závažné respiračné ochorenie, pľúcna fibróza alebo chronická obštrukčná choroba pľúc)
- ak máte problémy s pečťou
- ak máte diabetes (cukrovku). Pravdepodobnosť vzniku makulárneho edému (pozri nižšie) je vyššia u pacientov s diabetom.
- ak máte problémy s očami – najmä zápal oka nazývaný uveitída

- ak máte vysoký krvný tlak.

Ak sa vás týka niečo z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istý), poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať Ponvory.

Okamžite sa obráťte na svojho lekára, ak sa u vás počas užívania Ponvory vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Pomalá srdcová frekvencia (bradykardia alebo bradyarytmia)

Ponvory môže spôsobiť spomalenie srdcovej frekvencie – najmä po podaní prvej dávky. Pred užitím prvej dávky Ponvory alebo pred opätovným začatím liečby po jej prerušení máte absolvovať vyšetrenie elektrokardiogramu (EKG, na kontrolu elektrickej aktivity vášho srdca).

- Ak máte zvýšené riziko vedľajších účinkov v dôsledku spomalenia srdcovej frekvencie, lekár môže sledovať vašu srdcovú frekvenciu a krvný tlak najmenej 4 hodiny po užití prvej dávky Ponvory.
- EKG vám zmerajú aj na konci 4-hodinového obdobia. Ak budete mať stále veľmi pomalú alebo znižujúcu sa srdcovú frekvenciu, možno bude potrebné sledovať vás, až kým tieto problémy neustúpia.

Infekcie

Ponvory môže zvýšiť riziko závažných infekcií, ktoré môžu byť život ohrozujúce. Ponvory znižuje počet lymfocytov v krvi. Tieto bunky bojujú proti infekcii. Ich počet sa zvyčajne vráti do normálu do 1 týždňa od ukončenia liečby. Predtým, ako začnete užívať Ponvory, váš lekár má skontrolovať váš nedávny krvný test, pokiaľ ide o krvinky.

Ak sa u vás počas liečby Ponvory alebo do 1 týždňa od poslednej dávky Ponvory vyskytne niektorý z uvedených príznakov infekcie, okamžite kontaktujte svojho lekára:

- horúčka
- únava
- bolesti tela
- zimnica
- nevoľnosť
- vracanie
- bolesť hlavy s horúčkou, stuhnutosť krku, citlivosť na svetlo, nevoľnosť, zmätenosť (môžu to byť príznaky meningitídy, infekcie výstelky mozgu a miechy).

Makulárny edém

Ponvory môže spôsobiť problém s videním, ktorý sa nazýva makulárny edém (nahromadenie tekutiny v zadnej časti oka (sietnica), ktoré môže spôsobiť zmeny videnia vrátane slepoty).

Príznaky makulárneho edému môžu byť podobné ako príznaky ovplyvňujúce videnie pri ataku SM (nazývané optická neuritída). Na začiatku sa nemusia objaviť žiadne príznaky. Určite informujte svojho lekára o akýchkoľvek zmenách videnia. Ak sa makulárny edém objaví, zvyčajne sa začína počas prvých 6 mesiacov od začatia užívania Ponvory.

Lekár vám má skontrolovať zrak predtým, ako začnete užívať Ponvory, aj kedykoľvek neskôr, keď počas liečby spozorujete zmeny videnia. Riziko makulárneho edému je u vás vyššie, ak máte cukrovku alebo ste mali zápal oka nazývaný uveitída.

Okamžite informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich stavov:

- rozmazané videnie alebo tieň v strede zorného poľa
- slepá škvrna v strede zorného poľa
- citlivosť na svetlo
- nezvyčajne sfarbené (tónované) videnie.

Problémy s pečeňou

Ponvory môže spôsobiť problémy s pečeňou. Predtým, ako začnete užívať Ponvory, váš lekár vám má urobiť krvné testy na kontrolu funkcie pečene.

Okamžite informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov problémov s pečeňou:

- nevoľnosť
- vracanie
- bolesť žalúdka
- únava
- strata chuti do jedla
- zožltnutie kože alebo očných bielok
- tmavý moč.

Zvýšený krvný tlak

Keďže Ponvory môže zvýšiť krvný tlak, lekár vám má počas liečby Ponvory pravidelne kontrolovať krvný tlak.

Vystavenie slnečnému žiareniu a ochrana pred slnkom

Keďže Ponvory môže zvyšovať riziko rakoviny kože, máte obmedziť čas vystavovania sa slnečnému svetlu a UV (ultrafialovému) žiareniu tým, že budete:

- nosiť ochranný odev
- pravidelne používať opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom.

Problémy s dýchaním

Niektorí ľudia, ktorí užívajú Ponvory, majú dýchavičnosť. Okamžite informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú nové alebo zhoršené problémy s dýchaním.

Opuch a zúženie krvných ciev v mozgu

Pri užívaní liekov, ktoré pôsobia podobne ako Ponvory, sa vyskytol stav nazývaný PRES (syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie). Príznaky PRES sa zvyčajne zlepšia, keď prestanete Ponvory užívať. Ak sa však nelieči, môže viesť k cievnej mozgovej príhode.

Okamžite informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov:

- náhla silná bolesť hlavy
- náhla zmätenosť
- náhla strata zraku alebo iné zmeny videnia
- záchvat.

Zhoršenie sklerózy multiplex po vysadení Ponvory

Keď sa Ponvory vysadí, príznaky SM sa môžu vrátiť. Môžu byť horšie v porovnaní so stavom pred liečbou alebo počas nej. Vždy sa poraďte so svojím lekárom predtým, ako prestanete užívať Ponvory. Informujte svojho lekára, ak sa u vás po ukončení liečby Ponvory zhoršia príznaky SM.

Deti a dospelávajúci

Ponvory sa neskúmal u detí a dospelávajúcich, preto sa jeho použitie u detí a dospelávajúcich mladších ako 18 rokov neodporúča.

Iné lieky a Ponvory

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov viazaných na lekársky predpis, voľnopredajných liekov, vitamínov a rastlinných doplnkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Svojho lekára informujte najmä v prípade, ak užívate:

- lieky na kontrolu srdcového rytmu (antiarytmiká), krvného tlaku (antihypertenzíva) alebo srdcovej frekvencie (ako sú blokátory kalciového kanála alebo betablokátory, ktoré môžu spomaliť srdcovú frekvenciu).
- lieky, ktoré ovplyvňujú váš imunitný systém z dôvodu možného aditívneho účinku na imunitný systém.

Očkovacie látky a Ponvory

Ak ste nedávno podstúpili nejaké očkovanie alebo ak plánujete očkovanie, povedzte to svojmu lekárovi. Počas liečby Ponvory sa musíte vyhnúť používaniu živých očkovacích látok. Ak dostanete živú očkovaciu látku, môžete dostať infekciu, pred ktorou vás má očkovacia látka chrániť. Užívanie Ponvory sa má ukončiť 1 týždeň pred podaním živej očkovacej látky a nemá sa užívať do 4 týždňov po podaní živej očkovacej látky. Iné očkovacie látky tiež nemusí účinkovať, ak sa podávajú počas liečby Ponvory.

Tehotenstvo, antikoncepcia a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

- Neužívajte Ponvory počas tehotenstva. Ak sa Ponvory užíva počas tehotenstva, existuje riziko poškodenia vášho nenarodeného dieťaťa.
- Neužívajte ho v prípade, ak sa pokúšate otehotnieť alebo ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, a nepoužívate účinnú antikoncepciu.

Ženy v plodnom veku/Antikoncepcia u žien

Ak ste žena v plodnom veku:

- Lekár vás bude informovať o riziku poškodenia vášho nenarodeného dieťaťa predtým, ako začnete liečbu Ponvory, a musíte absolvovať tehotenský test, aby ste sa uistili, že nie ste tehotná.
- Počas užívania Ponvory a 1 týždeň po ukončení jeho užívania musíte používať účinnú antikoncepciu.

O spoľahlivých metódach antikoncepcie sa poraďte so svojím lekárom.

Ak otehotníte počas užívania Ponvory, prestaňte užívať Ponvory a ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Ak otehotníte do 1 týždňa od skončenia užívania Ponvory, obráťte sa na svojho lekára.

Dojčenie

Počas užívania Ponvory nedojčíte. Tým sa zabráni riziku vedľajších účinkov pre dieťa, pretože Ponvory môže prechádzať do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že Ponvory môže mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Ponvory obsahuje laktózu

Ponvory obsahuje laktózu, ktorá je druh cukru. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Ponvory obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Ponvory

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ako užívať

- Užívajte Ponvory presne tak, ako vám povedal váš lekár. Nemeňte dávku ani neprestaňte užívať Ponvory, pokiaľ vám to nepovedal váš lekár.
- **Užívajte iba 1 tabletu každý deň.** Aby ste nezabudli liek užiť, užívajte ho každý deň v rovnakom čase.
- Užívajte s jedlom alebo bez jedla.

Balenie na začatie liečby (14-dňové)

- Liečbu Ponvory začnite **výhradne** s použitím balenia na začatie liečby, s ktorým sa vaša dávka bude postupne zvyšovať počas 14 dní. Účelom titračnej fázy je znížiť prípadné vedľajšie účinky v dôsledku spomalenia srdcovej frekvencie na začiatku liečby.
- Na balenie na začatie liečby Ponvory si vedľa výrazu 1. deň zapíšte dátum, keď začnete užívať tento liek.
- Dodržiavajte tento 14-dňový liečebný režim.

Deň užívania balenia na začatie liečby	Denná dávka
1. deň	2 mg
2. deň	2 mg
3. deň	3 mg
4. deň	3 mg
5. deň	4 mg
6. deň	4 mg
7. deň	5 mg
8. deň	6 mg
9. deň	7 mg
10. deň	8 mg
11. deň	9 mg
12. deň	10 mg
13. deň	10 mg
14. deň	10 mg

Udržiavacia dávka

- **Po** ukončení užívania tabliet v balení na začatie liečby pokračujte v liečbe s použitím udržiavacej dávky 20 mg.
- Na blisterové balenie Ponvory 20 mg si vedľa výrazu 1. týždeň zapíšte dátum, keď začnete užívať udržiavaciu dávku 20 mg.

Ak užijete viac Ponvory, ako máte

Ak ste užili viac Ponvory, ako ste mali, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo choďte ihneď do nemocnice. Vezmite si so sebou balenie lieku a túto písomnú informáciu pre používateľa.

Ak zabudnete užiť Ponvory

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

- Ak vynecháte užitie maximálne 3 tabliet Ponvory za sebou počas užívania balenia na začatie liečby alebo udržiavacej dávky, môžete pokračovať v liečbe užitím **prvej** vynechanej dávky.

Užite 1 tabletu hneď, ako si spomeniete, potom užívajte 1 tabletu denne, a tak pokračujte dávkou balenia na začatie liečby alebo udržiavacou dávkou podľa plánu.

- Ak vynecháte 4 alebo viac tabliet Ponvory za sebou počas užívania balenia na začatie liečby alebo udržiavacej dávky, musíte znovu začať liečbu novým 14-dňovým balením na začatie liečby. Okamžite informujte svojho lekára, ak ste vynechali 4 alebo viac dávok Ponvory.

Zapíšte si dátum, keď začnete užívať liek, aby ste vedeli, ak vynecháte 4 alebo viac dávok za sebou.

Neprestaňte užívať Ponvory bez toho, aby ste sa najskôr neporozprávali so svojim lekárom.

Po vysadení Ponvory na obdobie 4 alebo viac dní za sebou nezačnite znovu užívať Ponvory bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom. Budete musieť znovu začať liečbu novým balením na začatie liečby.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť alebo sa môžu stať **závažnými**

Okamžite informujte svojho lekára alebo lekárnika, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, pretože to môžu byť prejavy závažných účinkov:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- infekcie močových ciest
- bronchitída (zápal priedušiek)
- chrípka
- vírusová infekcia nosa, hrdla alebo hrudníka (vírusová infekcia dýchacích ciest)
- vírusová infekcia
- infekcia vírusom herpes zoster (pásový opar)
- pľúcna infekcia (zápal pľúc)
- pocit točenia hlavy (vertigo)
- horúčka (pyrexia)
- nahromadenie tekutiny v zadnej časti oka (sietnica), ktoré môže spôsobiť zmeny videnia vrátane slepoty (makulárny edém)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- pomalý srdcový rytmus (bradykardia)

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- infekcia nosa, prínosových dutín alebo hrdla (nazofaryngitída, infekcia dýchacích ciest)
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov v krvi (prejav problémov s pečeňou)
- nízky počet určitého typu bielych krviniek nazývaných lymfocyty (lymfopénia)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- bolesť chrbta
- pocit veľkej únavy
- závrat
- dýchavičnosť (dyspnoe)
- vysoká hladina cholesterolu v krvi (hypercholesterolémia)
- bolesť kĺbov (artralgia)
- bolesť rúk alebo nôh

- depresia
- nespavosť (insomnia)
- kašeľ
- svrbenie nosa, nádcha alebo upchatý nos (rinitída), infikované alebo podráždené hrdlo (faryngitída, laryngitída), infekcia prínosových dutín (sinusitída)
- pocit úzkosti
- znížená citlivosť, najmä na koži (hypestézia)
- zvýšená hladina proteínu v krvi, ktorá môže naznačovať infekciu alebo zápal (zvýšený C-reaktívny proteín)
- pocit ospalosti (somnia)
- porucha trávenia (dyspepsia)
- opuchnuté ruky, členky alebo chodidlá (periférny edém)
- migréna
- natiiahnutie väzov
- nepríjemný pocit na hrudi

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- vysoká hladina draslíka v krvi (hyperkaliémia)
- opuchnutý kĺb
- sucho v ústach

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ponvory

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fólii blistra po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ponvory obsahuje

- Liečivo je ponesimod
- Ďalšie pomocné látky sú:
Jadro tablety

Sodná soľ kroskarmelózy, monohydrát laktózy (pozri „Ponvory obsahuje laktózu“), stearát horečnatý, mikrokryštalická celulóza, povidón K30, koloidný oxid kremičitý bezvodý a laurylsíran sodný.

Obal tablety

Hypromelóza 2910, monohydrát laktózy, makrogol 3350, oxid titaničitý a triacetín.

Ponvory 3 mg filmom obalené tablety
Červený oxid železitý (E172) a žltý oxid železitý (E172)

Ponvory 4 mg filmom obalené tablety
Červený oxid železitý (E172) a čierny oxid železitý (E172)

Ponvory 5 mg filmom obalené tablety
Čierny oxid železitý (E172) a žltý oxid železitý (E172)

Ponvory 7 mg filmom obalené tablety
Červený oxid železitý (E172) a žltý oxid železitý (E172)

Ponvory 8 mg filmom obalené tablety
Červený oxid železitý (E172) a čierny oxid železitý (E172)

Ponvory 9 mg filmom obalené tablety
Červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172) a žltý oxid železitý (E172)

Ponvory 10 mg filmom obalené tablety
Červený oxid železitý (E172) a žltý oxid železitý (E172)

Ponvory 20 mg filmom obalené tablety
Žltý oxid železitý (E172)

Ako vyzerá Ponvory a obsah balenia

Ponvory 2 mg filmom obalené tablety sú biele okrúhle dvojjvypuklé filmom obalené tablety s priemerom 5 mm s označením „2“ na jednej strane a s oblúkom na druhej strane.

Ponvory 3 mg filmom obalené tablety sú červené okrúhle dvojjvypuklé filmom obalené tablety s priemerom 5 mm s označením „3“ na jednej strane a s oblúkom na druhej strane.

Ponvory 4 mg filmom obalené tablety sú fialové okrúhle dvojjvypuklé filmom obalené tablety s priemerom 5 mm s označením „4“ na jednej strane a s oblúkom na druhej strane.

Ponvory 5 mg filmom obalené tablety sú zelené okrúhle dvojjvypuklé filmom obalené tablety s priemerom 8,6 mm s označením „5“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

Ponvory 6 mg filmom obalené tablety sú biele okrúhle dvojjvypuklé filmom obalené tablety s priemerom 8,6 mm s označením „6“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

Ponvory 7 mg filmom obalené tablety sú červené okrúhle dvojjvypuklé filmom obalené tablety s priemerom 8,6 mm s označením „7“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

Ponvory 8 mg filmom obalené tablety sú fialové okrúhle dvojjvypuklé filmom obalené tablety s priemerom 8,6 mm s označením „8“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

Ponvory 9 mg filmom obalené tablety sú hnedé okrúhle dvojjvypuklé filmom obalené tablety s priemerom 8,6 mm s označením „9“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

Ponvory 10 mg filmom obalené tablety sú oranžové okrúhle dvojjvypuklé filmom obalené tablety s priemerom 8,6 mm s označením „10“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

Ponvory 20 mg filmom obalené tablety sú žlté okrúhle dvojjvypuklé filmom obalené tablety s priemerom 8,6 mm s označením „20“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

Balenie na začatie liečby Ponvory (zloženie obsahu puzdra)

Jedno blisterové balenie so 14 filmom obalenými tabletami na 2-týždňový liečebný režim obsahuje:

2 filmom obalené tablety 2 mg
2 filmom obalené tablety 3 mg
2 filmom obalené tablety 4 mg
1 filmom obalenú tabletu 5 mg
1 filmom obalenú tabletu 6 mg
1 filmom obalenú tabletu 7 mg
1 filmom obalenú tabletu 8 mg
1 filmom obalenú tabletu 9 mg
3 filmom obalené tablety 10 mg

Ponvory 20 mg filmom obalené tablety (balenie na udržiavaciu liečbu) (zloženie obsahu puzdra)

Balenie obsahujúce 28 filmom obalených tabliet na 4-týždňový liečebný režim alebo viacpočetné balenie obsahujúce 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet na 12-týždňový liečebný režim.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson S.E. 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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>