

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ponvory 2 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg ponesimoda.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 23 mg laktoze.

Ponvory 3 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg ponesimoda.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 22 mg laktoze.

Ponvory 4 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg ponesimoda.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 21 mg laktoze.

Ponvory 5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg ponesimoda.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 118 mg laktoze.

Ponvory 6 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 6 mg ponesimoda.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 117 mg laktoze.

Ponvory 7 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 7 mg ponesimoda.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 117 mg laktoze.

Ponvory 8 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 8 mg ponesimoda.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 116 mg laktoze.

Ponvory 9 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 9 mg ponesimoda.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 115 mg laktoze.

Ponvory 10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg ponesimoda.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 114 mg laktoze.

Ponvory 20 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg ponesimoda.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 104 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Ponvory 2 mg filmsko obložene tablete

Bela okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta premera 5 mm z oznako "2" na eni strani in lokom na drugi.

Ponvory 3 mg filmsko obložene tablete

Rdeča okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta premera 5 mm z oznako "3" na eni strani in lokom na drugi.

Ponvory 4 mg filmsko obložene tablete

Vijolična okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta premera 5 mm z oznako "4" na eni strani in lokom na drugi.

Ponvory 5 mg filmsko obložene tablete

Zelena okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta premera 8,6 mm z oznako "5" na eni strani in lokom ter oznako "A" na drugi.

Ponvory 6 mg filmsko obložene tablete

Bela okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta premera 8,6 mm z oznako "6" na eni strani in lokom ter oznako "A" na drugi.

Ponvory 7 mg filmsko obložene tablete

Rdeča okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta premera 8,6 mm z oznako "7" na eni strani in lokom ter oznako "A" na drugi.

Ponvory 8 mg filmsko obložene tablete

Vijolična okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta premera 8,6 mm z oznako "8" na eni strani in lokom ter oznako "A" na drugi.

Ponvory 9 mg filmsko obložene tablete

Rjava okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta premera 8,6 mm z oznako "9" na eni strani in lokom ter oznako "A" na drugi.

Ponvory 10 mg filmsko obložene tablete

Oranžna okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta premera 8,6 mm z oznako "10" na eni strani in lokom ter oznako "A" na drugi.

Ponvory 20 mg filmsko obložene tablete

Rumena okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta premera 8,6 mm z oznako "20" na eni strani in lokom ter oznako "A" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ponvory je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivnimi oblikami multiple skleroze (RMS), ki imajo klinično ali s slikovno diagnostiko opredeljeno aktivno bolezen.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba uvesti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami z zdravljenjem multiple skleroze.

Odmerjanje

Uvedba zdravljenja

Zdravljenje je treba začeti s 14-dnevnim začetnim pakiranjem (glejte poglavje 6.5). Zdravljenje se začne na 1. dan z eno 2-miligramsko tableto peroralno enkrat na dan, povečevanje odmerka pa poteka po titracijskem razporedu, ki je naveden v preglednici 1.

Preglednica 1: Režim titriranja odmerka

Dan titracije	Dnevni odmerek
1. in 2. dan	2 mg
3. in 4. dan	3 mg
5. in 6. dan	4 mg
7. dan	5 mg
8. dan	6 mg
9. dan	7 mg
10. dan	8 mg
11. dan	9 mg
12., 13. in 14. dan	10 mg

Če je titracija odmerka prekinjena, je treba upoštevati navodila za primer izpuščenega odmerka (glejte tudi poglavje 4.2, "Ponovna uvedba zdravila po prekinitvi zdravljenja v času titracije odmerka ali v vzdrževalnem obdobju").

Vzdrževalni odmerek

Ko je titracija odmerka zaključena (glejte tudi poglavje 4.2, Uvedba zdravljenja), je priporočeni vzdrževalni odmerek zdravila Ponvory ena 20-miligramska tableta, ki jo bolnik vzame peroralno enkrat na dan.

Ponovna uvedba zdravila po prekinitvi zdravljenja med titriranjem odmerka ali v vzdrževalnem obdobju

- če bolnik izpusti manj kot 4 zaporedne odmerke, naj nadaljuje zdravljenje s prvim izpuščenim odmerkom,
- če bolnik izpusti 4 ali več zaporednih odmerkov, je treba ponovno začeti zdravljenje z odmerkom (2 mg) za 1. dan titracijskega režima (novo začetno pakiranje).

Če bolnik v titracijskem ali vzdrževalnem obdobju izpusti 4 ali več zaporednih odmerkov ponesimoda, je priporočeno enako spremljanje kot po prejemu prvega odmerka ob uvedbi zdravljenja.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Klinične študije ponesimoda niso vključile bolnikov, starih 65 let ali več. Zaradi pomanjkanja podatkov o učinkovitosti in varnosti je pri predpisovanju ponesimoda bolnikom, starih 65 let in več, potrebna previdnost.

Okvara ledvic

Na osnovi rezultatov študij klinične farmakologije pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B oziroma C) je zdravilo Ponvory kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ponvory pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Ponesimod je treba jemati peroralno enkrat na dan. Zdravilo Ponesimod se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- stanje imunske pomanjkljivosti (glejte poglavje 4.4)
- bolniki, z miokardnim infarktom v zadnjih 6 mesecih, nestabilno angino pectoris, možgansko kapjo, prehodno pretočno motnjo (TIA - tranzitorno ishemično atako), dekompenzirano popuščanje srca, zaradi katerega je potrebno bolnišnično zdravljenje, ali srčno popuščanje stopnje III ali IV po klasifikaciji newyorškega združenja za srce (NYHA - New York Heart Association)
- bolniki s prisotnim atrioventrikularnim blokom druge stopnje tipa Mobitz II ali z atrioventrikularnim blokom tretje stopnje ali s sindromom boleznih sinusnega vozla, če nimajo delujočega srčnega spodbujevalnika (glejte poglavje 4.4).
- hude aktivne okužbe, aktivne kronične okužbe
- aktivne maligne bolezni
- zmerne ali hude okvare jeter (Child-Pugh razreda B oziroma C)
- v času nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bradikardija

Uvedba zdravljenja s ponesimodom

Pred začetkom zdravljenja s ponesimodom je treba pri vseh bolnikih posneti elektrokardiogram (EKG) za ugotavljanje morebitnih že prej prisotnih motenj prevajanja. Pri bolnikih z določenimi že prej prisotnimi boleznimi je priporočljivo spremljanje po prejemu prvega odmerka (glejte spodaj).

Uvedba zdravljenja s ponesimodom lahko povzroči prehodno znižanje srčne frekvenca in upočasnitev atrioventrikularnega prevajanja (glejte poglavji 4.8 in 5.1), zato je za doseganje vzdrževalnega odmerka ponesimoda (20 mg) potrebno stopnjevanje odmerjanja po titracijski shemi (glejte poglavje 4.2).

Srčna frekvenca se običajno začne zniževati v eni uri po prejemu prvega odmerka in doseže najnižjo vrednost v 2 do 4 urah. Običajno se srčna frekvenca vrne na izhodiščno vrednost 4 do 5 ur po odmerjanju. Povprečno znižanje srčne frekvenca v prvem dnevu odmerjanja (2 mg) je bilo 6 utripov na minuto. V času titriranja odmerka po prvem dnevu je zniževanje srčne frekvenca manj izrazito, po 3. dnevu pa poodmernega zniževanja srčne frekvenca niso opazili.

Pri uvedbi ponesimoda bolnikom, ki prejemajo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, je potrebna previdnost zaradi aditivnega učinka na zniževanje srčne frekvenca; pred uvedbo ponesimoda je lahko potrebna začasna prekinitve zdravljenja z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta (glejte poglavje spodaj in poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki prejemajo stabilne odmerke zaviralca adrenergičnih receptorjev beta, je pred uvedbo zdravljenja s ponesimodom treba izmeriti srčno frekvenco v mirovanju. Če je ob zdravljenju z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta srčna frekvenca v mirovanju več kot 55 utripov na minuto, je bolniku mogoče uvesti ponesimod. Če je srčna frekvenca v mirovanju 55 utripov na minuto ali manj, je treba zdravljenje z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta prekiniti, dokler se izhodiščna srčna frekvenca ne zviša na več kot 55 utripov na minuto. Po tem je mogoče uvesti zdravljenje s ponesimodom, zaviralec adrenergičnih receptorjev beta pa je mogoče ponovno uvesti po titraciji ponesimoda do ciljnega vzdrževalnega odmerka (glejte poglavje 4.5). Bolnikom, ki prejemajo stabilne odmerke ponesimoda, je mogoče uvesti zdravljenje z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta.

Spremljanje po prejemu prvega odmerka pri bolnikih z določenimi že prej prisotnimi boleznimi srca
Zaradi znižanja srčne frekvence, ki ga lahko povzroči uvedba zdravljenja s ponesimodom, je priporočeno 4-urno spremljanje po prejemu prvega odmerka pri bolnikih, ki imajo sinusno bradikardijo (srčno frekveco manj kot 55 utripov na minuto), atrioventrikularni blok prve ali druge stopnje (tipa Mobitz I) ali anamnezo miokardnega infarkta ali srčnega popuščanja v času več kot 6 mesecev pred začetkom zdravljenja, njihovo stanje pa je stabilno (glejte poglavje 5.1).

Prvi odmerek ponesimoda je treba bolniku aplicirati v pogojih, ki omogočajo vse potrebne postopke za ustrezno obravnavo simptomatske bradikardije. Po prejemu prvega odmerka je treba bolnike 4 ure opazovati glede znakov in simptomov bradikardije in jim najmanj enkrat na uro izmeriti frekvenco pulza in krvni tlak. Po koncu 4-urnega obdobja opazovanja je treba tem bolnikom posneti EKG.

Po 4 urah opazovanja je v primeru naslednjih motenj (tudi če bolnik nima simptomov) priporočljivo nadaljnje spremljanje, s katerim je treba nadaljevati, dokler motnje ne izzvenijo:

- če je 4 ure po prejemu odmerka srčna frekvenca manj kot 45 utripov na minuto,
- če srčna frekvenca 4 ure po prejemu odmerka doseže najnižjo vrednost po prejemu odmerka, kar pomeni, da še ni prišlo do največjega farmakodinamičnega učinka na srce,
- če EKG 4 ure po prejemu odmerka kaže, da je na novo prišlo do atrioventrikularnega bloka druge ali višje stopnje.

Če po odmerjanju pride do simptomatske bradikardije, bradiaritmije ali simptomov zaradi prevodnih motenj ali če EKG 4 ure po prejemu odmerka kaže, da je na novo prišlo do atrioventrikularnega bloka druge ali višje stopnje ali da traja interval QTc 500 msec ali več, je treba začeti z ustreznim zdravljenjem in neprekinjenim snemanjem EKG ter spremljanje bolnika nadaljevati, dokler simptomi ne izzvenijo, če bolnik ne potrebuje farmakološkega zdravljenja. Če bolnik potrebuje farmakološko zdravljenje, je treba spremljanje nadaljevati preko noči in po prejemu drugega odmerka ponovno izvesti 4-urno spremljanje.

Pred uvedbo ponesimoda se je treba posvetovati s kardiologom glede vseh koristi in tveganj zdravljenja ter najbolj primerne strategije spremljanja pri naslednjih bolnikih

- pri bolnikih s pomembnim podaljšanjem intervala QT (interval QTc, ki traja več kot 500 msec) oziroma pri tistih, ki že prejemajo zdravila, ki podaljšujejo interval QT in imajo znane aritmogene lastnosti (tveganje za torsades de pointes)
- pri bolnikih z atrijsko undulacijo/fibrilacijo ali z aritmijo, zaradi katere prejemajo antiaritmike razreda Ia (na primer kinidin ali prokainamid) ali razreda III (na primer amiodaron ali sotalol) (glejte poglavje 4.5)
- pri bolnikih z nestabilno ishemično boleznijo srca, dekompenziranim popuščanjem srca v času več kot 6 mesecev pred začetkom zdravljenja, z anamnezo zastoja srca, cerebrovaskularne bolezni (TIA ali možganska kap, do katere je prišlo v času več kot 6 mesecev pred začetkom zdravljenja) ali z neurejeno hipertenzijo, saj pri teh bolnikih obstaja možnost za slabo prenašanje pomembne bradikardije in zdravljenje pri njih ni priporočeno
- pri bolnikih z anamnezo atrioventrikularnega bloka druge stopnje tipa Mobitz II ali atrioventrikularnega bloka višje stopnje ali s sindromom bolezni sinusnega vozla ali sinuatritnim blokom (glejte poglavje 4.3)
- pri bolnikih z anamnezo ponavljajoče se sinkope ali simptomatske bradikardije
- pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki znižujejo srčno frekvenco (npr. zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, nedihidropiridinske zaviralce kalcijevih kanalčkov - diltiazem ali verapamil ali druga zdravila, ki lahko znižajo srčno frekvenco, kot je digoksin) (glejte zgoraj in poglavje 4.5), je treba razmisliti, ali bi bilo morda treba preiti na uporabo zdravil, ki ne znižujejo srčne frekvence. Sočasna uporaba navedenih zdravil v času uvedbe ponesimoda je lahko povezana s hudo bradikardijo in srčnim blokom.

Okužbe

Tveganje za okužbe

Ponesimod povzroča od odmerka odvisno zmanjšanje števila perifernih limfocitov na 30-40% izhodiščne vrednosti zaradi reverzibilne sekvestracije limfocitov v limfatičnem tkivu. Ponesimod torej

lahko poveča tveganje za okužbe (glejte poglavje 4.8). V povezavi z uporabo modulatorjev receptorja za sfingozin-1-fosfat (S1P) so poročali o življenjsko nevarnih okužbah in redko o okužbah, ki so se končale s smrtjo.

Pred začetkom zdravljenja s ponesimodom je treba pregledati nedaven (iz obdobja zadnjih 6 mesecev oziroma po prekinitvi predhodnega zdravljenja) izvid hemograma z diferencialno krvno sliko (vključno s številom limfocitov). Hemogram je priporočljivo pregledovati tudi periodično med zdravljenjem. V primeru potrjenega absolutnega števila limfocitov $<0,2 \times 10^9/l$ je treba zdravljenje s ponesimodom prekiniti, dokler absolutno število limfocitov ne doseže vrednosti $>0,8 \times 10^9/l$, ko je mogoče razmisliti o ponovni uvedbi ponesimoda.

Pri bolnikih z aktivno hudo okužbo je treba uvedbo zdravljenja s ponesimodom odložiti do ozdravitve.

Pri bolnikih s simptomi okužbe v času zdravljenja so potrebni učinkoviti diagnostični in terapevtski ukrepi. Če pri bolniku pride do resne okužbe, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s ponesimodom.

V razvojnem programu so farmakodinamični učinki, kot je zmanjšanje števila perifernih limfocitov, izzveneli do normalizacije stanja v 1 tednu po prekinitvi uporabe ponesimoda. V študiji OPTIMUM se je število perifernih limfocitov vrnilo na normalo v 2 tednih po prekinitvi uporabe ponesimoda, ko so izvedli prvo meritev za to oceno. Pozorno spremljanje bolnika glede pojavljanja znakov in simptomov okužbe je treba nadaljevati še 1-2 tedna po prekinitvi uporabe ponesimoda (glejte spodaj in poglavje 4.8).

Herpesvirusne okužbe

V razvojnem programu ponesimoda so poročali o primerih okužbe s herpesvirusi (glejte poglavje 4.8).

Za bolnike, pri katerih anamneze noric (varicella) ni potrdil zdravstveni strokovnjak oziroma nimajo dokumentacije o opravljenem celotnem cepljenju proti virusu noric (virus varicella zoster, VZV), je priporočljivo, da pred začetkom zdravljenja opravijo testiranje na prisotnost protiteles proti virusu varicella zoster. Pri bolnikih, ki nimajo prisotnih protiteles proti virusu noric, je priporočeno celotno cepljenje s cepivom proti noricam pred začetkom zdravljenja s ponesimodom. Začetek zdravljenja s ponesimodom je treba po cepljenju odložiti za 4 tedne, da lahko cepljenje začne učinkovati v celoti. Glejte spodaj poglavje o cepljenju.

Kriptokokne okužbe

Pri uporabi drugih modulatorjev receptorja za S1P so poročali o primerih kriptokoknega meningitisa s smrtnim izidom in o diseminiranih kriptokoknih okužbah. Pri bolnikih, ki so v razvojnem programu prejeli ponesimod, niso poročali o nobenem primeru kriptokoknega meningitisa. Zdravniki morajo biti pozorni na klinične simptome in znake kriptokoknega meningitisa. Pri bolnikih s simptomi in znaki, ki kažejo na kriptokokno okužbo, je treba takoj izvesti diagnostično obravnavo in zdravljenje. Zdravljenje s ponesimodom je treba prekiniti, dokler ni izključena možnost, da gre za kriptokokno okužbo. V primeru postavljene diagnoze kriptokoknega meningitisa je treba začeti z ustreznim zdravljenjem.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML) je oportunistična virusna okužba možganov, ki jo povzroča virus John-Cunningham (JCV) in ki se praviloma pojavlja samo pri imunokompromitiranih bolnikih ter običajno povzroči smrt ali hudo invalidnost. Za PML so značilni raznoliki simptomi, ki se razvijajo več dni do več tednov in vključujejo progresivno šibkost na eni strani telesa ali neokretnost okončin, motnje vida in spremembe v mišljenju, spominu in orientiranosti ter povzročijo zmedenost in osebne spremembe.

Pri bolnikih, ki so v razvojnem programu prejeli ponesimod, niso poročali o nobenem primeru PML, so pa o PML poročali pri bolnikih, ki so prejeli modulator receptorja za S1P in druga zdravila za multiplo sklerozo, pri čemer je bilo pojavljanje PML povezano z nekaterimi dejavniki tveganja (npr. imunokompromitirani bolniki in sočasno prejetje več imunosupresivov). Zdravniki

morajo biti pozorni na klinične simptome in izvide magnetnoresonančnega (MR) slikanja, ki bi lahko kazali na PML. Znaki na MR posnetkih so lahko razvidni pred pojavljanjem kliničnih znakov oziroma simptomov. Pri sumu na PML je treba pri bolniku zdravljenje s ponesimodom začasno prekiniti, dokler ni izključena možnost, da gre za PML. V primeru potrditve diagnoze je treba zdravljenje s ponesimodom ukiniti.

Predhodno in sočasno zdravljenje z antineoplastičnimi, imunomodulatornimi ali imunosupresivnimi zdravili

Pri bolnikih, ki prejemajo antineoplastična, imunomodulatorna ali imunosupresivna zdravila (kar vključuje kortikosteroide) ali imajo v anamnezi predhodno uporabo teh zdravil, je treba pred uvedbo zdravljenja s ponesimodom upoštevati možnost nehotenih aditivnih učinkov na imunski sistem (glejte poglavje 4.5).

Pri prehajanju z zdravil z dolgotrajnimi imunskimi učinki je pri uvajanju ponesimoda treba upoštevati razpolovni čas in način delovanja teh zdravil, da ne bi prišlo do nehotenih aditivnih učinkov na imunski sistem in da bi hkrati kar najbolj zmanjšali tveganje za reaktivacijo bolezni.

Po podatkih farmakokinetičnega/farmakodinamičnega modeliranja se je število limfocitov vrnilo v okvir normalnih vrednosti pri več kot 90% zdravih oseb v 1 tednu po prekinitvi zdravljenja s ponesimodom (glejte poglavje 5.1). V razvojnem programu so farmakodinamični učinki, kot je zniževanje števila perifernih limfocitov, izzveneli do normalizacije stanja v 1 tednu po prejemu zadnjega odmerka.

Pri uporabi imunosupresivov lahko pride do aditivnega učinka na imunski sistem, zato je v času do 1 tedna po prejemu zadnjega odmerka ponesimoda potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Cepljenje

Pri bolnikih, ki jemljejo ponesimod, ni na voljo kliničnih podatkov o učinkovitosti in varnosti cepljenja. Cepljenja so lahko manj učinkovita, če jih bolnik prejme v času zdravljenja s ponesimodom.

Uporabi živih atenuiranih cepiv v času jemanja ponesimoda se je treba izogibati. Če je pri bolniku potrebno cepljenje z živim atenuiranim cepivom, je treba zdravljenje s ponesimodom prekiniti za obdobje, ki se začne 1 teden pred načrtovanim cepljenjem in konča 4 tedne po njem (glejte poglavje 4.5).

Makularni edem

Ponesimod povečuje tveganje za makularni edem (glejte poglavje 4.8). Za vse bolnike je priporočljivo, da opravijo pregled očesnega ozadja vključno z makulo pred začetkom zdravljenja in nato ponovno kadarkoli v času zdravljenja s ponesimodom, če bolnik poroča o kakršni koli spremembi vida.

V kliničnih študijah je bila pri bolnikih s ponesimodom za vse odmerke skupaj stopnja makularnega edema 0,7%, pri čemer so bili pri večini bolnikov že prej prisotni dejavniki tveganja ali druge sočasne bolezni. Večina primerov se je pojavila v prvih 6 mesecih zdravljenja.

Pri bolnikih z makularnim edemom se z zdravljenjem s ponesimodom ne sme začeti, dokler makularni edem ni odpravljen.

Nadaljevanja zdravljenja s ponesimodom pri bolnikih z makularnim edemom niso ocenjevali. Bolnike s simptomi motenj vida, značilnimi za makularni edem, je treba pregledati in v primeru potrjene diagnoze prekiniti zdravljenje s ponesimodom. Pri odločanju glede ponovne uvedbe zdravljenja s ponesimodom po umiritvi makularnega edema je treba upoštevati možne koristi in tveganja za posameznega bolnika.

Makularni edem pri bolnikih z anamnezo uveitisa ali sladkorne bolezni

Pri bolnikih z anamnezo uveitisa in pri tistih s sladkorno boleznijo je v času zdravljenja z modulatorji receptorja za S1P tveganje za makularni edem povečano. Ti bolniki morajo redno opravljati preglede

očesnega ozadja vključno z makulo, in sicer morajo opraviti pregled pred začetkom zdravljenja, v času zdravljenja pa morajo opravljati kontrolne preglede.

Respiratorni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli ponesimod, so opazili od odmerka odvisno zmanjšanje forsiranega ekspiracijskega volumna v prvi sekundi (FEV_1) in zmanjšanje difuzijske kapacitete pljuč za ogljikov monoksid (DL_{CO}), do česar je večinoma prišlo v prvem mesecu po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8). Respiratorne simptome, ki so povezani z zdravljenjem s ponesimodom, je mogoče odpravljati z uporabo kratkodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev β_2 .

Pri uporabi ponesimoda pri bolnikih s hudo boleznijo dihal, s pljučno fibrozo ali s kronično obstruktivno pljučno boleznijo je potrebna previdnost. Če je klinično indicirano, je treba v času zdravljenja s ponesimodom ovrednotiti dihalno funkcijo s spirometrijo.

Okvara jeter

Pri bolnikih, ki prejema ponesimod, lahko pride do zvišanja koncentracije aminotransferaz (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja s ponesimodom je treba pregledati nedavne (iz obdobja zadnjih 6 mesecev) koncentracije aminotransferaz in bilirubina.

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem pojavijo simptomi, ki lahko pomenijo jetrno disfunkcijo, na primer nepojasnjena navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost, anoreksija, izpuščaj z eozinofilijo ali ikterus in/ali temno obarvan urin, je treba opazovati glede hepatotoksičnosti. Če izvidi potrdijo pomembno okvaro jeter (na primer če koncentracija alanin-aminotransferaze presega 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) in vrednost celokupnega bilirubina presega 2-kratnik ZMN), je treba zdravljenje s ponesimodom prekiniti.

Čeprav ni podatkov, ki bi pri bolnikih z že prisotno boleznijo jeter potrjevali povečano tveganje za zvišanje vrednosti testov jetrne funkcije v času jemanja ponesimoda, je pri uporabi ponesimoda pri bolnikih z anamnezo pomembne bolezni jeter potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Zvišan krvni tlak

Pri bolnikih, ki so prejeli ponesimod, so opazili blago reverzibilno zvišanje krvnega tlaka (s povprečno spremembo manj kot 3 mmHg) (glejte poglavje 4.8). V času zdravljenja s ponesimodom je treba redno meriti krvni tlak in ga ustrezno uravnati.

Kožni tumorji

Zaradi tveganja za pojav malignih kožnih sprememb (glejte poglavje 4.8) je treba bolnike, ki prejema ponesimod, opozoriti, naj se brez zaščite ne izpostavljajo sončni svetlobi. Ti bolniki se sočasno ne smejo zdraviti s fototerapijo z ultravijoličnimi žarki B (UV-B) ali s fotokemoterapijo s PUVA.

Ženske v rodni dobi

Po podatkih študij na živalih lahko ponesimod škoduje plodu. Zaradi tveganja za plod je uporaba ponesimoda kontraindicirana med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavji 4.3 in 4.6). Pri ženski v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja pridobiti negativen izvid nosečniškega testa (glejte poglavje 4.6). Ker traja približno 1 teden, da se ponesimod izloči iz telesa, morajo ženske v rodni dobi za zaščito pred nosečnostjo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 1 teden po zaključku zdravljenja s ponesimodom.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Pri bolnikih, ki so prejeli modulator receptorja za S1P, so poročali o redkih primerih sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES), vendar pri bolnikih, ki so v razvojnem programu prejeli ponesimod, niso poročali o teh dogodkih. Kljub temu velja, da mora bolnike, ki prejemajo ponesimod in pri katerih bi lahko prišlo do nepričakovanih nevroloških ali psihiatričnih simptomov ali znakov (na primer do izpada kognitivnih funkcij, vedenjskih sprememb, kortikalnih motenj vida ali do katerihkoli drugih nevroloških kortikalnih simptomov ali znakov ali do katerihkoli simptomov ali znakov, ki bi kazali na zvišanje intrakranialnega tlaka, ali do hitrega slabšanja nevrološkega stanja), zdravnik takoj napotiti na pregled celega telesa in nevrološki pregled ter razmisliti o magnetnoresonančnem (MR) slikanju. Simptomi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije so običajno reverzibilni, lahko pa se razvijejo v ishemično možgansko kap ali možgansko krvavitev. Če diagnoza ni postavljena pravočasno in se z zdravljenjem ne začne dovolj hitro, lahko pride do trajnih nevroloških posledic. Pri sumu na sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije je treba zdravljenje s ponesimodom prekiniti.

Ponovno povečanje aktivnosti boleznih po prekinitvi uporabe ponesimoda

Po prekinitvi uporabe modulatorja receptorja za S1P so v redkih primerih poročali o hudem poslabšanju boleznih, kar vključuje ponovitev boleznih s povratnim učinkom. Upoštevati je treba možnost, da po prekinitvi zdravljenja s ponesimodom pride do hudega poslabšanja boleznih. Bolnike je treba opazovati in biti pozoren na morebitno hudo poslabšanje ali ponovitev visoke aktivnosti boleznih po prekinitvi uporabe ponesimoda in po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje (glejte zgoraj).

Pomožne snovi

Laktoza

Zdravilo Ponvory vsebuje laktozo (glejte poglavje 2). Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

Zdravilo Ponvory vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antineoplastična, imunomodulatorna ali imunosupresivna zdravila

Uporabe ponesimoda v kombinaciji z antineoplastičnimi, imunomodulatornimi ali imunosupresivnimi zdravili niso proučevali. Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost zaradi tveganja za aditivne učinke na imunski sistem v času zdravljenja in v prvih nekaj tednih po odmerjanju (glejte poglavje 4.4).

Antiaritmiki, zdravila, ki podaljšujejo interval QT, zdravila, ki lahko znižajo srčno frekvenco

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki podaljšujejo interval QT, uporabe ponesimoda niso proučevali (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta

V posebni farmakodinamični študiji varnosti so ocenjevali negativni kronotropni učinek sočasne uporabe ponesimoda in propranolola. Dodajanje ponesimoda propranololu ima v stanju dinamičnega ravnovesja aditiven učinek na srčno frekvenco.

V študiji medsebojnega delovanja so bolnikom, ki so prejeli propranolol (80 mg) enkrat na dan, v stanju dinamičnega ravnovesja uvedli ponesimod z režimom titriranja odmerka (glejte poglavje 4.2). V primerjavi z uporabo samo ponesimoda je pri uporabi kombinacije s propranololom po prvem odmerku ponesimoda (2 mg) prišlo do znižanja povprečne urne srčne frekvence za 12,4 utripov na minuto

(90-odstotni IZ: -15,6 do -9,1), po prvem odmerku ponesimoda po zaključeni titraciji (20 mg) pa do znižanja povprečne urne srčne frekvence za 7,4 utripov na minuto (90-odstotni IZ: -10,9 do -3,9). Pomembnih sprememb v farmakokinetiki ponesimoda in propranolola pri tem niso opazili.

Cepiva

Cepljenje je lahko manj učinkovito, če ga bolnik prejme v času zdravljenja in do 1 teden po zaključku zdravljenja s ponesimodom (glejte poglavje 4.4).

Uporaba živih atenuiranih cepiv lahko pomeni povečano tveganje za okužbe, zato se ji je treba pri bolnikih izogibati med zdravljenjem in še 1 teden po zaključku zdravljenja s ponesimodom (glejte poglavje 4.4).

Vpliv drugih zdravil na ponesimod

Zdravila, ki so zaviralci glavnih encimov CYP ali UGT, verjetno ne vplivajo na farmakokinetiko ponesimoda (glejte poglavje 5.2).

Sočasna uporaba ponesimoda in močnih induktorjev metabolnih poti ponesimoda (glejte poglavje 5.2) lahko zmanjša sistemsko izpostavljenost ponesimoda. Ni jasno ali je to zmanjšanje klinično pomembno.

Ponesimod ni substrat prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1 ali OATP1B3. Zdravila, ki zavirajo delovanje teh prenašalcev, po vsej verjetnosti ne vplivajo na farmakokinetiko ponesimoda.

Vpliv ponesimoda na druga zdravila

Ponesimod in njegovi presnovki po vsej verjetnosti nimajo klinično pomembnega potenciala za interakcije z encimi CYP ali UGT oziroma s prenašalci (glejte poglavje 5.2).

Peroralni kontraceptivi

Sočasna uporaba ponesimoda in peroralnih hormonskih kontraceptivov (ki vsebujejo 1 mg noretisterona/noretindrona in 35 mcg etinilestradiola) ni povzročila klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij s ponesimodom, tako da sočasna uporaba ponesimoda predvidoma ne zmanjšuje učinkovitosti peroralnih kontraceptivov. S peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ki vsebujejo druge progesterogene, niso izvedli interakcijskih študij, vendar ni pričakovati, da bi ponesimod vplival na izpostavljenost tem učinkovinam.

Pediatrična populacija

Interakcijske študije so izvedli samo pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri ženskah

Uporaba zdravila Ponvory je kontraindicirana pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.3). Ženske v rodni dobi morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ponvory opraviti nosečniški test, ki mora biti negativen, ženske pa je treba poučiti o možnosti resnega tveganja za plod in potrebnosti uporabe učinkovite kontracepcije v času zdravljenja s ponesimodom. Ker po prekinitvi zdravljenja traja približno 1 teden, da se ponesimod izloči iz telesa, je tveganje za plod lahko še vedno prisotno in morajo ženske v tem obdobju uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.4).

Specifični ukrepi so opisani tudi v kontrolnem seznamu za zdravstvene delavce. Te ukrepe je treba izvajati, preden se bolnici predpiše ponesimod in v času zdravljenja.

Pri prekinitvi zdravljenja s ponesimodom zaradi načrtovanja nosečnosti je treba upoštevati možnost, da lahko pride do ponovnega povečanja aktivnosti bolezni (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Zdravilo Ponvory je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Podatkov o uporabi ponesimoda pri nosečnicah sicer ni, študije na živalih pa so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Če ženska zanosi v času zdravljenja, mora takoj prekiniti uporabo ponesimoda. Ženske je treba opozoriti na tveganje za škodljive učinke zdravljenja na plod (glejte poglavje 5.3) in izvajati kontrolne preglede.

Po podatkih iz kliničnih izkušenj pri bolnicah, ki so prejemale drug modulator receptorja za S1P, je uporaba povezana s povečanim tveganjem za pomembne prirojene nepravilnosti.

Dojenje

Ni znano, ali se ponesimod in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Po podatkih študije pri doječih podganah se ponesimod izloča v materino mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenca oziroma dojenega otroka ni mogoče izključiti. Zdravila Ponvory se ne sme uporabljati v času dojenja.

Plodnost

Vpliva ponesimoda na plodnost pri ljudeh niso ocenili. Podatki iz predkliničnih študij ne kažejo, da bi ponesimod lahko povečal tveganje za zmanjšano plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ponvory nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so nazofaringitis (19,7%), zvišana koncentracija alanin-aminotransferaze (17,9%) in okužba zgornjih dihal (11%).

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi ponesimoda v nadzorovanih kliničnih študijah in nanadzorovanih podaljšanih študij, so navedeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši navedeni najprej. Pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Tabelarični seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis, okužba zgornjih dihal	okužba sečil, bronhitis, influenza, vnetje nosne sluznice, okužba dihal, virusna okužba dihal, faringitis, sinusitis, virusna okužba, herpes zoster, vnetje grla, pljučnica	

Bolezni krvi in limfatičnega sistema		limfopenija, zmanjšano število limfocitov	
Psihiatrične motnje		depresija, nespečnost, tesnoba	
Bolezni živčevja		omotičnost, hipestezija, somnolenca, migrena	
Očesne bolezni		makularni edem	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavlavica	
Srčne bolezni			bradikardija
Žilne bolezni		hipertenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja, kašelj	
Bolezni prebavil		dispepsija	suha usta
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu, artralgijska bolečina v okončinah, nateg ligamenta	otekanje sklepov
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, zvišana telesna temperatura, periferni edemi, neprijeten občutek v prsnem košu	
Preiskave	zvišana koncentracija alanin-aminotransferaze	zvišana koncentracija aspartat-aminotransferaze, hiperholesterolemija, zvišane koncentracije jetrnih encimov, zvišana vrednost C-reaktivnega proteina, zvišane koncentracije aminotransferaz, zvišana koncentracija holesterola v krvi	hiperkaliemija

Opis izbranih neželenih učinkov

Bradikardija

V študiji faze 3 (študiji OPTIMUM, glejte poglavje 5.1) je do bradikardije ob začetku zdravljenja (sinusna bradikardija, srčna frekvenca manj kot 50 utripov na minuto na EKG posnetku na 1. dan) prišlo pri 5,8% bolnikov, ki so prejeli ponesimod, v primerjavi z 1,6% bolnikov, ki so prejeli teriflunomid 14 mg. Bolniki, pri katerih je prišlo do bradikardije, so bili večinoma asimptomatski. Bradikardija je pri vseh bolnikih izzvenela brez intervencij in zdravljenja s ponesimodom zaradi bradikardije ni bilo treba prekinjati. Na 1. dan zdravljenja so imeli 3 bolniki, ki so prejeli ponesimod, poudmerno srčno frekvenco 40 utripov na minuto ali manj brez simptomov; vsi trije bolniki so imeli izhodiščno srčno frekvenco manj kot 55 utripov na minuto.

Začetno zdravljenje s ponesimodom je bilo povezano s prehodno upočasnitvijo atrioventrikularnega prevajanja s podobnim časovnim potekom kot pri znižanju srčne frekvence v času titracije odmerka. V študiji OPTIMUM se je upočasnitev atrioventrikularnega prevajanja pokazala kot atrioventrikularni (AV) blok prve stopnje (podaljšanje intervala PR na EKG posnetku), do katerega je prišlo pri 3,4% bolnikov, ki so prejeli ponesimod, in pri 1,2% bolnikov, ki so prejeli teriflunomid 14 mg. V študiji OPTIMUM niso zabeležili nobenega AV bloka druge stopnje tipa Mobitz I (Wenckebachova

periodika). Prevodne motnje so bile praviloma prehodne in asimptomatske, izzvenele so v 24 urah brez intervencij in zaradi njih ni bilo treba prekinjati zdravljenja s ponesimodom.

Okužbe

V študiji faze 3 (študiji OPTIMUM, glejte poglavje 5.1) je bila stopnja vseh okužb skupaj v skupini bolnikov, ki so prejeli ponesimod, primerljiva stopnji pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid 14 mg (54,2% v primerjavi z 52,1%). Nazofaringitis in virusne okužbe so bili pogostejši pri bolnikih, ki so prejeli ponesimod. Resne oziroma hude okužbe so se pojavljale s stopnjo 1,6% pri bolnikih, ki so prejeli ponesimod, in s stopnjo 0,9% pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid 14 mg.

V študiji OPTIMUM se stopnja herpetičnih okužb ni razlikovala med bolniki, ki so prejeli ponesimod, in tistimi, ki so prejeli teriflunomid 14 mg (4,8%).

Zmanjšanje števila limfocitov v krvi

V študiji OPTIMUM je do zmanjšanja števila limfocitov na manj kot $0,2 \times 10^9/l$ prišlo pri 3,2% bolnikov, ki so prejeli ponesimod, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli teriflunomid 14 mg, pri čemer se je število večinoma povečalo na več kot $0,2 \times 10^9/l$ ob nadaljevanju zdravljenja s ponesimodom.

Makularni edem

V študiji OPTIMUM so o makularnem edemu poročali pri 1,1% tistih bolnikov, ki so prejeli ponesimod, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli teriflunomid 14 mg.

Zvišanje koncentracije jetrnih encimov

V študiji OPTIMUM je do zvišanja koncentracije alanin-aminotransferaze na trikratnik oziroma petkratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) prišlo pri 17,3% oziroma 4,6% bolnikov, ki so prejeli ponesimod, in pri 8,3% oziroma 2,5% bolnikov, ki so prejeli teriflunomid 14 mg. Do zvišanja koncentracije alanin-aminotransferaze na osemkratnik ZMN je prišlo pri 0,7% bolnikov, ki so prejeli ponesimod, in pri 2,1% bolnikov, ki so prejeli teriflunomid 14 mg. Do zvišanja je večinoma prišlo v 6 ali 12 mesecih po začetku zdravljenja. Koncentracije alanin-aminotransferaze so se po prekinitvi zdravljenja s ponesimodom vrnila na normalne. V večini primerov, pri katerih so se koncentracije alanin-aminotransferaze zvišale na najmanj trikratnik ZMN, je prišlo do normalizacije vrednosti ob nadaljevanju zdravljenja s ponesimodom, pri preostalih primerih pa so koncentracije normalizirale po prekinitvi zdravljenja. V kliničnih študijah so jemanje ponesimoda prekinili, če je bilo zvišanje več kot 3-kratno in so se pri bolniku pojavili simptomi zaradi jetrne disfunkcije.

Epileptični napadi

V študiji OPTIMUM so o primerih epileptičnih napadov poročali pri 1,4% bolnikov, ki so prejeli ponesimod, in pri 0,2% bolnikov, ki so prejeli teriflunomid 14 mg. Ni znano, ali so ti dogodki povezani z vplivom multiple skleroze, s ponesimodom ali s kombinacijo obeh.

Respiratorni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli ponesimod, so opazili od odmerka odvisno zmanjšanje vrednosti forsiranega ekspiracijskega volumna v prvi sekundi (FEV_1) (glejte poglavje 4.4). V študiji OPTIMUM je do zmanjšanja odstotka predvidene vrednosti FEV_1 od izhodiščne za več kot 20% prišlo pri večjem deležu tistih bolnikov, ki so prejeli ponesimod, (19,4%) v primerjavi z deležem takih bolnikov, ki so prejeli teriflunomid 14 mg (10,6%). Po 2 letih je pri bolnikih, ki so prejeli ponesimod, zmanjšanje odstotka predvidene vrednosti FEV_1 od izhodiščne znašalo 8,3% v primerjavi s 4,4% pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid 14 mg. Spremembe vrednosti FEV_1 in difuzijske kapacitete pljuč za ogljikov monoksid (DL_{CO}) so, kot kaže, po prekinitvi zdravljenja deloma reverzibilne. V študiji OPTIMUM je 7 bolnikov prekinilo zdravljenje s ponesimodom zaradi neželenega vpliva na pljučno funkcijo (dispneja). Ponesimod so preiskovali pri bolnikih, ki so imeli multiplo sklerozo in blago do zmerno astmo ali kronično obstruktivno pljučno bolezen. Spremembe vrednosti FEV_1 so bile pri tej podskupini bolnikov podobne kot pri podskupini bolnikov brez pljučne bolezni ob izhodišču.

Zvišan krvni tlak

V študiji OPTIMUM je pri bolnikih, ki so prejeli ponesimod, prišlo do zvišanja sistoličnega krvnega tlaka v povprečju za 2,9 mmHg, diastoličnega krvnega tlaka pa za približno 2,8 mmHg v primerjavi z zvišanjem za 2,8 mmHg oziroma 3,1 mmHg pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid 14 mg. Zvišanje krvnega tlaka zaradi ponesimoda so prvič opazili približno 1 mesec po začetku zdravljenja, zvišanje se je z nadaljevanjem zdravljenja ohranjalo. Vrednosti krvnega tlaka po prekinitvi zdravljenja s ponesimodom kažejo, da gre za reverzibilen pojav. O hipertenziji kot o neželenem učinku so poročali pri 10,1% bolnikov, ki so prejeli ponesimod, in pri 9,0% tistih bolnikov, ki so prejeli teriflunomid 14 mg.

Kožni tumorji

V študiji OPTIMUM so pri bolnikih, ki so prejeli ponesimod, poročali o primeru malignega melanoma in dveh primerih bazalnoceličnega karcinoma (0,4%) v primerjavi z enim primerom bazalnoceličnega karcinoma (0,2%) pri bolnikih, ki so prejeli teriflunomid 14 mg. V povezavi z drugim modulatorjem receptorja za S1P so poročali o povečanem tveganju za pojav malignih kožnih sprememb.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi in znaki

Pri bolnikih, pri katerih pride do prevelikega odmerjanja ponesimoda, zlasti po prvi ali ponovni uvedbi zdravljenja, je pomembno opazovanje znakov in simptomov bradikardije in morebitnih atrioventrikularnih blokov, kar lahko vključuje opazovanje preko noči. Bolniku je treba redno meriti frekvenco pulza in krvni tlak ter snemati EKG (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Zdravljenje

Specifičnega antidota za ponesimod ni. Niti dializa niti izmenjava plazme ne omogočata odstranitve pomembne količine ponesimoda iz telesa. Znižanje srčne frekvence, ki jo povzroči ponesimod, je mogoče korigirati z atropinom.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje s ponesimodom prekiniti, bolniku pa nuditi splošne podporne ukrepe, dokler klinična toksičnost ni ublažena ali povsem odpravljena. Za pridobitev najnovjših priporočil za zdravljenje prevelikega odmerjanja se je najbolje posvetovati s strokovnim osebjem centra za zastrupitve.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA50

Mehanizem delovanja

Ponesimod je modulator receptorja 1 za sfingozin-1-fosfat (S1P). Ponesimod se z veliko afiniteto veže na receptor 1 za S1P, ki je na limfocitih.

Ponesimod zavira sposobnost limfocitov, da izstopijo iz bezgavk, kar zniža število limfocitov v periferni krvi. Mehanizem, s katerim ponesimod dosega terapevtske učinke pri multipli sklerozi, lahko vključuje zmanjšanje vstopa limfocitov v centralni živčni sistem.

Farmakodinamični učinki

Imunski sistem

Pri zdravih prostovoljcih ponesimod inducira od odmerka odvisno zmanjšanje števila limfocitov v periferni krvi že od enkratnega odmerka 5 mg naprej z največjim obsegom znižanja v prvih 6 urah po odmerjanju, do česar pride zaradi reverzibilne sekvestracije limfocitov v limfatičnem tkivu. Po 7 dnevni odmerkih 20 mg je bilo zmanjšanje povprečja absolutnega števila limfocitov največje, in sicer na 26% izhodiščne vrednosti (650 celic/ μ l), kar so izmerili 6 ur po odmerjanju. Ponesimod vpliva na podskupine perifernih limfocitov B [CD19+], limfocitov T [CD3+], celice T-pomagalka [CD3+CD4+] in citotoksične celice T [CD3+CD8+], medtem ko na naravne celice ubijalke (NK - Natural Killer Cell) ne vpliva. Celice T-pomagalka so bile bolj občutljive na delovanje ponesimoda kot citotoksične celice T.

Po podatkih farmakokinetičnega/farmakodinamičnega modeliranja se je število limfocitov vrnilo v okvir normalnih vrednosti pri več kot 90% zdravih oseb v 1 tednu po prekinitvi zdravljenja. V razvojnem programu se je število perifernih limfocitov vrnilo v okvir normalnih vrednosti v 1 tednu po prekinitvi odmerjanja ponesimoda.

V študiji OPTIMUM se je število limfocitov vrnilo v okvir normalnih vrednosti pri 94% bolnikov, na vrednost nad $0,8 \times 10^9$ celic/l pa pri 99% bolnikov na prvem rednem kontrolnem obisku (15. dan) po prekinitvi zdravljenja s ponesimodom.

Srčna frekvenca in ritem

Ponesimod na začetku zdravljenja povzroča prehodno od odmerka odvisno znižanje srčne frekvenca in upočasnitev atrioventrikularnega prevajanja (glejte poglavje 4.4). Znižanje srčne frekvenca je doseglo plato pri odmerkih 40 mg ali več, bradikardične dogodke (atrioventrikularne bloke) pa so z večjo pogostnostjo opazili pri zdravljenju s ponesimodom kot pri prejemanju placeba. Ta učinek se začne v prvih urah po odmerjanju in doseže največji obseg 2-4 ure po odmerjanju, srčna frekvenca pa se večinoma vrne na predodmerne vrednosti 4-5 ur po odmerjanju na 1. dan. Učinek je pri ponovnih odmerjanjih vedno manj izrazit, kar kaže na razvoj tolerance.

Pri postopnem povečevanju odmerka ponesimoda je znižanje srčne frekvenca manj izrazito, pojavljanja atrioventrikularnega bloka druge stopnje tipa Mobitz II ali atrioventrikularnega bloka višje stopnje pa niso opazili.

Znižanje srčne frekvenca, ki jo povzroči ponesimod, je mogoče korigirati z atropinom.

Vpliv na interval QT/QTc in elektrofiziologijo srca

V podrobni študiji intervala QT s supratrapevtskimi odmerki 40 mg in 100 mg ponesimoda (2-kratnik oziroma 5-kratnik priporočenega vzdrževalnega odmerka) v stanju dinamičnega ravnovesja je zdravljenje s ponesimodom povzročilo rahlo podaljšanje individualno korigiranega intervala QT (QTcI) z zgornjo mejo 90-odstotnega dvostranskega intervala zaupanja (IZ) 11,3 ms (pri odmerku 40 mg) oziroma 14,0 ms (pri odmerku 100 mg). Pri tem ni bilo zanesljivih znakov, da bi se zaradi zdravljenja s ponesimodom povečala pogostnost izrednih dolžin intervala QTcI (QTcI outliers), in sicer niti absolutnih vrednosti niti sprememb od izhodiščne vrednosti. Na osnovi razmerja med koncentracijo in učinkom ni pričakovati klinično pomembnega vpliva na interval QTc pri uporabi terapevtskega odmerka 20 mg (glejte poglavje 4.4).

Pljučna funkcija

Pri bolnikih, ki so prejeli ponesimod, so opazili od odmerka odvisno zmanjšanje absolutnega forsiranega ekspiracijskega volumna v prvi sekundi. Navedeno zmanjšanje je bilo pri bolnikih, ki so prejeli ponesimod, večje kot pri tistih, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.8).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost ponesimoda so vrednotili v študiji faze 3 z imenom OPTIMUM: gre za multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, aktivno nadzorovano študijo z dvema vzporednima skupinama za potrditev superiornosti pri bolnikih z recidivnimi oblikami multiple skleroze (RMS), ki so jih zdravili 108 tednov. V študijo so vključili bolnike z recidivnim potekom multiple skleroze že od nastopa bolezni (recidivno remitentna multipla skleroza (RRMS) ali sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS) z dodatnimi zagoni), z oceno na razširjeni lestvici statusa invalidnosti (EDSS - Expanded Disability Status Scale) od 0 do 5,5, z najmanj enim zagonom v predhodnem letu ali z dvema zagonoma v predhodnih dveh letih ali z najmanj eno lezijo po okrepitvi z gadolinijem (Gd+) na magnetnoresonančnem (MR) posnetku možganov v predhodnih 6 mesecih ali ob izhodišču.

Bolniki so bili randomizirani na enkrat dnevno prejetje bodisi ponesimoda ali 14 mg teriflunomida z začetnim 14-dnevnim titriranjem odmerka (glejte poglavje 4.2). Nevrološke preglede so opravljali vsakih 12 tednov in ob sumu na poslabšanje oziroma zagon. MR slikanje možganov so opravili ob izhodišču in nato v 60. in 108. tednu.

Primarni cilj opazovanja v študiji je bila analizirana stopnja zagonov (pogostnost zagonov, preračunana na eno leto, ARR - annualised relapse rate) od izhodišča do zaključka sodelovanja v študiji (EOS). Vnaprej opredeljeno hierarhično zaporedje alternativnih testiranj je vključevalo primarni cilj opazovanja in 4 sekundarne cilje opazovanja: kumulativno število seštevka posameznih aktivnih lezij (*cumulative number of combined unique active lesions*, CUAL, ki je opredeljeno kot seštevka novih lezij T1 po okrepitvi z gadolinijem [Gd+ T1] in novih ali povečanih lezij T2 [brez dvojnega štetja iste lezije]) od izhodišča do 108. tedna; čas do dosežene akumulacije ocene nezmožnosti (*12-week confirmed disability accumulation*, 12-tedenska CDA), ugotovljene v 12 tednih, v obdobju od izhodišča do zaključka sodelovanja v študiji in čas do dosežene akumulacije ocene nezmožnosti, ugotovljene v 24 tednih, (24-tedenska CDA) v obdobju od izhodišča do zaključka sodelovanja v študiji. 12-tedenska CDA je bila opredeljena kot povečanje ocene EDSS za najmanj 1,5 pri osebah z izhodiščno oceno EDSS 0 oziroma povečanje za najmanj 1,0 pri osebah z izhodiščno oceno EDSS od 1,0 do 5,0 oziroma povečanje za najmanj 0,5 pri osebah z izhodiščno oceno EDSS $\geq 5,5$, pri čemer je povečanje ocene ugotovljeno po 12 tednih.

V študiji OPTIMUM so 1133 bolnikov randomizirali tako, da so prejeli bodisi ponesimod (N=567) ali teriflunomid 14 mg (N=566); 86,4% bolnikov, ki so prejeli ponesimod, in 87,5% bolnikov, ki so prejeli teriflunomid 14 mg, je študijo zaključilo v skladu s protokolom. Izhodiščne demografske karakteristike in karakteristike bolezni so bile med obema študijskima skupinama enakovredno porazdeljene. Ob izhodišču je bila mediana starost bolnikov 37 let (standardna deviacija 8,74), 97% bolnikov je bilo belcev in 65% jih je bilo ženskega spola. Povprečno trajanje bolezni je bilo 7,6 let, povprečno število zagonov v predhodnem letu je bilo 1,3 in povprečna ocena EDSS je bila 2,6. 57% bolnikov za zdravljenje multiple skleroze predhodno ni prejelo zdravljenja, ki spreminjajo potek bolezni (DMT - Disease-Modifying Treatment). 40% bolnikov, ki so prejeli ponesimod, je imelo ob izhodišču eno ali več lezij Gd+ T1 na MR posnetku možganov (s povprečnim številom lezij 1,9).

Rezultati so prikazani v preglednici 3. Glede na analizo skupin bolnikov z različno izhodiščno aktivnostjo bolezni, kar vključuje aktivno in zelo aktivno bolezen, je učinkovitost ponesimoda glede primarnega in sekundarnih ciljev opazovanja pri teh skupinah enaka kot pri celotni študijski populaciji.

Preglednica 3: Rezultati za oceno učinkovitosti v študiji OPTIMUM

	ponesimod 20 mg	teriflunomid 14 mg
Klinični cilj opazovanja	N=567	N=566
Primarni cilj opazovanja		
Povprečje analizirane stopnje zagonov ^a	0,202	0,290
relativno zmanjšanje stopnje	30,5% (p=0,0003)* (meje 95-odstotnega IZ: 15,2%; 43,0%)	

bolniki z najmanj enim potrjenim zagonom	29,3%	39,4%
Sekundarni cilji opazovanja		
akumulacija ocene nezmožnosti (CDA) ^b	N=567	N=566
bolniki ^b z 12-tedensko CDA	10,8%	13,2%
relativno zmanjšanje tveganja ^c	17% (p=0,2939) (meje 95-odstotnega IZ: -18%, 42%)	
bolniki ^b s 24-tedensko CDA	8,7%	10,5%
relativno zmanjšanje tveganja ^c	16% (p=0,3720) (meje 95-odstotnega IZ: -24%, 43%)	
Cilji opazovanja pri MR slikanju		
kumulativno število seštevka posameznih aktivnih lezij (lezije CUAL)	N=539	N=536
povprečno število lezij CUAL na leto ^d	1,41	3,16
relativno zmanjšanje	56% (p<0,0001)* (meje 95-odstotnega IZ: 45,8%; 63,6%)	

Vse analize temeljijo na podatkih za celotno analizo (FAS - full analysis set), ki vključujejo podatke vseh randomiziranih bolnikov. "N" pomeni število bolnikov, katerih podatki so vključeni v analizo posameznega cilja opazovanja v posamezni študijski skupini.

- ^a Opredeljena je kot število potrjenih zagonov na leto do zaključka sodelovanja v študiji (model negativne binomske regresije s stratifikacijskimi spremenljivkami (kot sospremenljivke so vključene EDSS ≤ 3,5 in EDSS > 3,5; uporaba zdravila, ki spreminja potek bolezni, (DMT) v zadnjih 2 letih pred randomizacijo [da/ne]) in število zagonov v zadnjem letu pred vstopom v študijo [≤ 1 , ≥ 2]).
- ^b Na osnovi časa do prvega dogodka 12-tedenske/24-tedenske CDA do zaključka sodelovanja v študiji (Kaplan-Meierjeve ocene v 108. tednu).
- ^c Opredeljeno je kot čas do 12-tedenske/24-tedenske CDA od izhodišča do zaključka sodelovanja v študiji (stratificiran Coxov model sorazmernega tveganja, vrednost p na osnovi stratificiranega log rank testa). Pri dveh vnaprej opredeljenih posrednih metodah primerjave se je pokazal enak klinično pomemben učinek ponesimoda (v primerjavi s placebom) na čas do prvega dogodka 12-tedenske CDA: po metodi MAIC (neposredna primerjava s prilagajanjem na ujemanje, *matching-adjusted indirect comparison*) je ponesimod zmanjšal 12-tedensko CDA za 40% v primerjavi s placebom (razmerje ogroženosti: 0,60 [95-odstotni IZ: 0,34; 1,05]), po metodi MBMA (metaanaliza na osnovi modela, Model-Based Meta-Analysis) pa je ponesimod zmanjšal tveganje za 12-tedensko CDA za 39% v primerjavi s placebom (razmerje ogroženosti: 0,61 [95-odstotni IZ: 0,47; 0,80]).
- ^d Opredeljeno kot seštevke novih lezij T1 po okrepitvi z gadolinijem [Gd+ T1] in novih ali povečanih lezij T2 [brez dvojnega štetja iste lezije] na leto od izhodišča do 108. tedna (model negativne binomske regresije s stratifikacijskimi dejavniki in prisotnostjo lezij Gd+ T1 (prisotne/odsotne) ob izhodišču kot sospremenljivkami).
- ^e * statistično značilno glede na vnaprej opredeljeno strategijo večkratnosti (multiplicitete) testiranja, IZ: interval zaupanja

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ponvory za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje multiple skleroze (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika ponesimoda je pri zdravih osebah podobna kot pri osebah z multiplo sklerozo. Farmakokinetični profil ponesimoda kaže na "nizko do zmerno" interindividualno variabilnost, ki znaša od 6% do 33%, in "nizko" intraindividualno variabilnost, ki znaša približno 12% do 20%.

Absorpcija

Ponesimod doseže najvišje koncentracije v plazmi 2-4 ure po odmerjanju. Absolutna peroralna biološka uporabnost odmerka 10 mg je 83,8%.

Vpliv hrane

Uživanje hrane nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko ponesimoda, zato je mogoče ponesimod jemati skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Po intravenskem odmerjanju je pri zdravih osebah v stanju dinamičnega ravnovesja volumen porazdelitve ponesimoda 160 l.

Ponesimod se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi ($v > 99\%$) in se večinoma ($v 78,5\%$) porazdeli po plazemski frakciji celotne krvi. Po podatkih študij na živalih ponesimod zlahkoto prehaja hematoencefalno bariero.

Biotransformacija

Pri ljudeh se ponesimod pred izločanjem iz telesa sicer obsežno presnavlja, v krvnem obtoku pa je najbolj pomembna plazemska komponenta nespremenjeni ponesimod. Pri ljudeh so v plazmi našli tudi dva neaktivna presnovka, M12 in M13. M13 predstavlja približno 20%, M12 pa 6% skupne izpostavljenosti zdravilu. V koncentracijah, ki jih dosežeta pri vnosu terapevtskih odmerkov ponesimoda, sta na receptorjih za S1P oba presnovka neaktivna.

In vitro študije na preparatih človeških jeter kažejo, da presnova ponesimoda poteka z več različnimi encimskimi sistemi, ki vključujejo več encimov CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A, in CYP4F12), UGT (večinoma UGT1A1 in UGT2B7) in oksidativne encime, ki niso CYP450, pri čemer noben posamezen encim ne prevladuje.

Po podatkih raziskav *in vitro* pri terapevtskem odmerjanju 20 mg enkrat na dan ponesimod in njegov presnovek M13 ne kažeta klinično pomembnega potenciala za medsebojno delovanje z drugimi zdravili na ravni encimov CYP oziroma UGT ali prenašalcev.

Izločanje

Celokupni očistek ponesimoda po enkratnem intravenskem odmerjanju zdravila je 3,8 l/uro. Razpolovni čas izločanja po peroralnem odmerjanju je približno 33 ur.

Po enkratnem peroralnem odmerjanju s ^{14}C označenega ponesimoda so 57% do 80% odmerka prestregli v blatu (16% v obliki nespremenjenega ponesimoda), 10% do 18% odmerka pa v urinu (kjer nespremenjenega ponesimoda ni bilo).

Linearnost

Po peroralnem odmerjanju ponesimoda se C_{\max} in AUC povečujeta približno sorazmerno z velikostjo odmerka v preučevanem okviru odmerkov (1-75 mg). Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so približno 2,0 do 2,6 -krat višje kot po prejemu enkratnega odmerka, dosežene pa so po 4 dneh odmerjanja vzdrževalnega odmerka ponesimoda.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Pri odraslih osebah z zmerno ali hudo okvaro ledvic (z ocenjenim očistkom kreatinina (CrCl) po Cockcroft-Gaultovi formuli 30-59 ml/min za zmerno okvaro ledvic in <30 ml/min za hudo okvaro ledvic) vrednosti C_{\max} in AUC ponesimoda niso bistveno drugačne kot pri osebah z normalno ledvično funkcijo (z očistkom kreatinina >90 ml/min). Vpliva dialize na farmakokinetiko ponesimoda niso proučevali. Zaradi obsežne vezave ponesimoda na proteine v plazmi (več kot 99 %) dializa predvidoma ne vpliva na

koncentracije celokupnega in nevezanega ponesimoda in na osnovi navedenega prilagajanje odmerkov ni predvideno.

Okvara jeter

Pri odraslih osebah brez multiple skleroze z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A, B ali C, N=8 v vsaki od skupin) je bila $AUC_{0-\infty}$ ponesimoda 1,3-krat, 2,0-krat oziroma 3,1-krat večja kot pri zdravih osebah. Na osnovi populacijske farmakokinetične ocene so v večji skupini preiskovancev (N=1245), med katerimi je bilo 55 oseb z multiplo sklerozo in blago okvaro jeter (opredeljeno po kriterijih delovne skupine za oceno disfunkcije organov Nacionalnega inštituta za raka - National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group), opisali 1,1-krat večjo $AUC_{0-\infty}$ ponesimoda kot pri preiskovancih z normalno jetrno funkcijo.

Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je ponesimod kontraindiciran zaradi povečanega tveganja za neželene učinke.

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A) prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Starost

Rezultati populacijske farmakokinetične analize kažejo, da starost (v okviru od 17 do 65 let) nima bistvenega vpliva na farmakokinetiko ponesimoda. V populaciji starejših (starih več kot 65 let) uporabe ponesimoda niso raziskovali.

Spol

Spol nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko ponesimoda.

Rasa

Med Japonci in belci oziroma med pripadniki črne in bele rase niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri miših, podganah in psih so po 4 tednih odmerjanja ponesimoda v pljučih opazili prehodno adaptivno pljučno histiocitozo in povečanje mase pljuč; po 13 do 52 tednih odmerjanja pa te spremembe niso bile več prisotne ali so bile manj izrazite. V 4-tedenskih študijah toksičnosti pri podganah in psih so opredelili ravni odmerjanja brez pomembnih neželenih učinkov (NOAEL - no-observed-adverse-effect level) za pojave, ki so jih opazili na pljučih, te ravni so bile povezane z vrednostmi C_{max} in AUC_{0-24} , ki so bile podobne ali manjše od sistemske izpostavljenosti pri ljudeh po prejemanju priporočenega odmerka za človeka (RHD - recommended human dose) 20 mg na dan.

Pri psih so bile spremembe na arterijah v srcu posledica hemodinamskih sprememb. Znano je, da so psi še posebno občutljivi na hemodinamske spremembe v srcu, tako da je s tem povezana toksičnost lahko specifična za vrsto in nima napovedne vrednosti za tveganje pri ljudeh. Pri primerjavi s sistemsko izpostavljenostjo pri ljudeh po prejemanju priporočenega odmerka za človeka 20 mg na dan je raven NOAEL pri psih dosegala 4,3-kratnik oziroma 6,2-kratnik sistemske izpostavljenosti pri ljudeh na osnovi AUC_{0-24} oziroma C_{max} .

Genotoksičnost in kancerogenost

Ponesimod *in vitro* in *in vivo* ni izkazoval genotoksičnega potenciala.

Študije kancerogenosti pri peroralnem odmerjanju so na miših in podganah izvajali do 2 leti. Pri podganah niso opazili neoplastičnih lezij do najvišjega testiranega odmerka, ki predstavlja izpostavljenost ponesimodu v plazmi (AUC), ki je bila 18,7-krat tolikšna kot pri ljudeh pri prejemanju priporočenega odmerka za človeka 20 mg. Pri miših je ponesimod povečal skupno incidenco hemangiosarkoma in hemangioma pri celotni populaciji tretiranih samcev in pri samicah, ki so prejemale visoke odmerke. Najnižji odmerek, ki so ga testirali pri samicah, je bil odmerek brez opaznega učinka (NOAEL - no-observed-effect-level) na kancerogenezo, vrednost AUC_{0-24} pa je

dosegla 2,4-kratnik izpostavljenosti pri ljudeh pri prejemanju priporočenega odmerka za človeka 20 mg.

Plodnost in reproduktivna toksičnost

Pri podganah ponesimod ni vplival na plodnost samcev in samic pri izpostavljenosti v plazmi (AUC), ki je pri samcih ustrezala približno 18-kratniku, pri samicah pa 31-kratniku izpostavljenosti pri ljudeh pri prejemanju priporočenega odmerka za človeka 20 mg na dan.

Pri peroralnem odmerjanju brejim podganam v obdobju organogeneze je ponesimod močno zmanjšal embriofetalno preživetje in ogrožal rast in morfološki razvoj. Opažali so tudi teratogeno delovanje z razvojem večjih skeletnih in visceralnih nepravilnosti. Pri peroralnem odmerjanju brejim samicam kunca v obdobju organogeneze so opažali rahel porast postimplantacijskih izgub in nepravilnosti pri plodu (visceralne in skeletne). Pri podganah in kuncih je izpostavljenost učinkovini v plazmi (AUC) pri ravni NOAEL (1 mg/kg/dan pri obeh vrstah) manjša kot pri ljudeh pri prejemanju priporočenega odmerka za človeka 20 mg na dan.

Po peroralnem odmerjanju ponesimoda samicam podgan ves čas nosečnosti in laktacije so pri uporabi najvišjih testiranih odmerkov pri mladičih opažali zmanjšano preživetje, manjše pridobivanje telesne mase in zakasnjeno spolno dozorevanje. Pri samicah generacije F1 je bila plodnost zmanjšana. Vrednost AUC₀₋₂₄ pri ravni NOAEL 10 mg/kg/dan je 1,2-krat do 1,5-krat tolikšna kot pri ljudeh pri prejemanju priporočenega odmerka za človeka 20 mg na dan. Ponesimod so zaznali v plazmi mladičev generacije F1, kar pomeni, da so bili mladiči izpostavljeni učinkovini iz mleka doječe samice.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

premrežen natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
mikrokristalna celuloza
povidon K30
brezvodni koloidni silicijev dioksid
natrijev lavrilsulfat

Obloga tablete

hipromeloza 2910
laktoza monohidrat
makrogol 3350
titanov dioksid
triacetin

Ponvory 3 mg filmsko obložene tablete

rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Ponvory 4 mg filmsko obložene tablete

rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

Ponvory 5 mg filmsko obložene tablete

črni železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

Ponvory 7 mg filmsko obložene tablete

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

Ponvory 8 mg filmsko obložene tablete

rdeči železov oksid (E172)

črni železov oksid (E172)

Ponvory 9 mg filmsko obložene tablete

rdeči železov oksid (E172)

črni železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

Ponvory 10 mg filmsko obložene tablete

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

Ponvory 20 mg filmsko obložene tablete

rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje tega zdravila ni posebnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/aluminij pretisni omot s sušilnim sredstvom, ki ga sestavljata laminirana aluminijasta hladno oblikovana folija z vključenim sušilnim sredstvom in laminirana aluminijasta pretisna prekrivna folija.

Začetno pakiranje

En pretisni omot s 14 filmsko obloženimi tabletami za 2-tedenski razpored zdravljenja vsebuje:

2 filmsko obloženi 2 mg tableti

2 filmsko obloženi 3 mg tableti

2 filmsko obloženi 4 mg tableti

1 filmsko obloženo 5 mg tableto

1 filmsko obloženo 6 mg tableto

1 filmsko obloženo 7 mg tableto

1 filmsko obloženo 8 mg tableto

1 filmsko obloženo 9 mg tableto

3 filmsko obložene 10 mg tablete

Ponvory 20 mg filmsko obložene tablete (vzdrževalno pakiranje)

Pakiranje z 28 filmsko obloženimi tabletami ali večje pakiranje, ki vsebuje 84 (3 pakiranja po 28) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. maj 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom zdravila Ponvory na trg se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Ponvory na trgu, vsi zdravstveni delavci, ki bodo predvidoma predpisovali zdravilo Ponvory, prejeli informacijski paket za zdravstvene delavce, ki bo vseboval naslednje:

- informacije o tem, kje je mogoče najti zadnji Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ponvory (SmPC);
- kontrolni seznam za zdravstvene delavce;
- vodnik za bolnike/skrbnike;
- opozorilno kartico za bolnice glede nosečnosti.

Kontrolni seznam za zdravstvene delavce

Kontrolni seznam za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Povečevanje odmerka ob uvedbi zdravila:
 - Zdravljenje začnete na 1. dan z eno 2-miligramsko tableto peroralno enkrat na dan in nadaljujete po 14-dnevnem titracijskem razporedu, opisanem v naslednji preglednici:

Dan titracije	Dnevni odmerek
1. in 2. dan	2 mg
3. in 4. dan	3 mg
5. in 6. dan	4 mg
7. dan	5 mg
8. dan	6 mg
9. dan	7 mg
10. dan	8 mg
11. dan	9 mg
12., 13. in 14. dan	10 mg

Ko je titracija odmerka zaključena, je priporočeni vzdrževalni odmerek zdravila Ponvory ena 20-miligramska tableta, ki jo bolnik vzame peroralno enkrat na dan.

- Ponovna uvedba zdravila po prekinitvi zdravljenja v času titracije odmerka oziroma v vzdrževalnem obdobju:
 - če bolnik izpusti manj kot 4 zaporedne odmerke, naj nadaljuje zdravljenje s prvim izpuščenim odmerkom.
 - če bolnik izpusti 4 ali več zaporednih odmerkov, je treba ponovno začeti zdravljenje z odmerkom (2 mg) za 1. dan titracijskega režima (novo začetno pakiranje).Če bolnik v titracijskem ali vzdrževalnem obdobju izpusti 4 ali več zaporednih odmerkov zdravila Ponvory, je priporočeno enako spremljanje kot po prejemu prvega odmerka ob uvedbi zdravljenja.
- Obveznosti, ki jih je treba izpolniti pred začetkom zdravljenja:

Pred prejemanjem prvega odmerka zdravila Ponvory

- Bolniku posnemite elektrokardiogram (EKG), da ugotovite, ali je potrebno spremljanje po prejemu prvega odmerka. Pri bolnikih z določenimi že prej prisotnimi boleznimi je priporočljivo spremljanje po prejemu prvega odmerka (glejte spodaj).
- Preglejte izvid hemograma (kompletne krvne slike, KKS) z diferencialno krvno sliko (vključno s številom limfocitov): hemogram mora biti pridobljen v zadnjih 6 mesecih pred začetkom zdravljenja oziroma po prekinitvi predhodnega zdravljenja.
- Določite vrednosti jetrnih testov (aminotransferaze, bilirubin): izvid mora biti pridobljen v zadnjih 6 mesecih pred začetkom zdravljenja.
- Pridobite izvid pregleda očesnega ozadja vključno z makulo pred začetkom zdravljenja. Pri bolnikih z makularnim edemom se z zdravljenjem z zdravilom Ponvory ne sme začeti, dokler makularni edem ni odpravljen.
- Pri ženskah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja pridobiti negativen izvid nosečniškega testa.
- Bolniki, pri katerih anamneze noric (varicella) ni potrdil zdravnik oziroma nimajo dokumentacije o opravljenem celotnem cepljenju proti virusu varicella zoster, naj opravijo testiranje na prisotnost protiteles proti virusu varicella zoster. V primeru negativnega izvida je priporočljivo, da se cepijo proti virusu varicella zoster najmanj 4 tedne pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ponvory, da lahko cepljenje začne učinkovati v celoti.

- Pri bolnikih z aktivno hudo okužbo je treba začetek zdravljenja z zdravilom Ponvory odložiti do ozdravitve.
- Preglejte zdravila, ki jih bolnik prejema, in predhodna zdravila. Če bolnik prejema antineoplastična, imunosupresivna ali imunomodulatorna zdravila ali ima v anamnezi predhodno uporabo teh zdravil, je treba pred začetkom zdravljenja upoštevati možnost nehotenih aditivnih učinkov na imunski sistem.
- Ugotovite, ali bolnik jemlje zdravila, ki lahko upočasnijo srčno frekvenco ali atrioventrikularno prevajanje.

Spremljanje po prejemu prvega odmerka

- Spremljanje je priporočljivo pri bolnikih s sinusno bradikardijo (srčno frekveco manj kot 55 utripov na minuto), atrioventrikularnim blokom prve ali druge stopnje (tipa Mobitz I) ali z anamnezo miokardnega infarkta ali srčnega popuščanja več kot 6 mesecev pred začetkom zdravljenja, njihovo stanje pa je stabilno.
 - Bolnike opazujte glede znakov in simptomov bradikardije 4 ure po prejemu prvega odmerka: najmanj enkrat na uro jim izmerite frekvenco pulza in krvni tlak.
 - Po koncu 4-urnega obdobja opazovanja tem bolnikom posnemite EKG.
 - V primeru naslednjih motenj podaljšajte opazovanje, dokler motnje ne izzvenijo:
 - če je 4 ure po prejemu odmerka srčna frekvenca manj kot 45 utripov na minuto,
 - če srčna frekvenca 4 ure po prejemu odmerka doseže najnižjo vrednost po prejemu odmerka,
 - ali če posnetek EKG 4 ure po prejemu odmerka kaže, da je na novo prišlo do atrioventrikularnega bloka druge ali višje stopnje.
 - Če bolnik potrebuje farmakološko zdravljenje, spremljanje nadaljujte preko noči in ponovite 4-urno spremljanje bolnika po prejemu drugega odmerka.
- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ponvory se je treba posvetovati s kardiologom glede vseh koristi in tveganj zdravljenja ter najbolj primerne strategije spremljanja pri naslednjih bolnikih:
 - pri bolnikih s pomembnim podaljšanjem intervala QT (interval QTc, ki traja več kot 500 msec) oziroma pri tistih, ki že prejemajo zdravila, ki podaljšujejo interval QT in imajo znane aritmogene lastnosti (tveganje za torsades de pointes)
 - pri bolnikih z atrijsko undulacijo/fibrilacijo ali z aritmijo, zaradi katere prejemajo antiaritmike razreda Ia (na primer kinidin ali prokainamid) ali razreda III (na primer amiodaron ali sotalol)
 - pri bolnikih z nestabilno ishemično boleznijo srca, dekompenziranim popuščanjem srca več kot 6 mesecev pred začetkom zdravljenja, z anamnezo zastoja srca, cerebrovaskularne bolezni (TIA ali možganska kap, do katere je prišlo več kot 6 mesecev pred začetkom zdravljenja) ali z neurejeno hipertenzijo, saj pri teh bolnikih obstaja možnost za slabo prenašanje pomembne bradikardije in zdravljenje pri njih ni priporočljivo
 - pri bolnikih z anamnezo atrioventrikularnega bloka druge stopnje tipa Mobitz II ali atrioventrikularnega bloka višje stopnje ali z boleznijo sinusnega vozla ali sinuatrialnim blokom
 - pri bolnikih z anamnezo rekurentne sinkope ali simptomatske bradikardije
 - pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki znižujejo srčno frekvenco (npr. zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, nedihidropiridinske zaviralce kalcijevih kanalčkov [diltiazem ali verapamil] ali druga zdravila, ki lahko znižajo srčno frekvenco, kot je digoksin): razmislite, ali bi bilo morda treba preiti na uporabo zdravil, ki ne znižujejo srčne frekvence. Sočasna uporaba navedenih zdravil v času uvedbe zdravila Ponvory je lahko povezana s hudo bradikardijo in srčnim blokom.
 - Zdravilo Ponvory je kontraindicirano pri naslednjih bolnikih:
 - pri bolnikih s preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov
 - pri bolnikih v stanju imunske pomanjkljivosti

- pri bolnikih z miokardnim infarktom v zadnjih 6 mesecih, nestabilno angino pectoris, možgansko kap, prehodni ishemični napad (TIA-tranzitorno ishemično atako), dekompenzirano popuščanje srca, zaradi katerega je potreben sprejem v bolnišnico, ali srčno popuščanje stopnje III ali IV po klasifikaciji newyorškega združenja za srce (NYHA - New York Heart Association)
 - pri bolnikih s prisotnim atrioventrikularnim blokom druge stopnje tipa Mobitz II ali z atrioventrikularnim blokom tretje stopnje ali z boleznijo sinusnega vozla, če nimajo delujočega srčnega spodbujevalnika
 - pri bolnikih z aktivno hudo okužbo in pri bolnikih z aktivno kronično okužbo
 - pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo
 - pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B oziroma C)
 - pri ženskah, ki so noseče, in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.
- Zdravilo Ponvory zmanjšuje število limfocitov v periferni krvi. Pri vseh bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja pregledati izvid hemograma z diferencialno krvno sliko (vključno s številom limfocitov), pri čemer mora biti izvid pridobljen v obdobju zadnjih 6 mesecev oziroma po prekinitvi predhodnega zdravljenja. Hemogram je priporočljivo pregledovati tudi periodično med zdravljenjem. V primeru potrjenega absolutnega števila limfocitov $<0,2 \times 10^9/l$ je treba zdravljenje z zdravilom Ponvory prekiniti, dokler absolutno število limfocitov ne doseže vrednosti $>0,8 \times 10^9/l$, ko je mogoče razmisliti o ponovni uvedbi zdravila Ponvory.
 - Zdravilo Ponvory deluje imunosupresivno, zato so bolniki, ki ga jemljejo, bolj dovzetni za okužbe, kar vključuje tudi oportunistične okužbe, ki so lahko smrtne. Poleg tega zdravilo povečuje tveganje za razvoj malignih bolezni, zlasti na koži. Bolnike je treba skrbno spremljati, zlasti tiste s sočasno prisotnimi drugimi boleznimi ali znanimi dejavniki tveganja, kot je predhodno imunosupresivno zdravljenje. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za okužbe ali razvoj maligne bolezni je treba pretehtati možnost prekinitve zdravljenja pri vsakem bolniku posebej.
 - Pri bolnikih z aktivno hudo okužbo začetek zdravljenja z zdravilom Ponvory odložite do ozdravitve. V času resne okužbe je treba pretehtati možnostčasne prekinitve zdravljenja. Pri sočasni uporabi antineoplastičnih, imunomodulatornih ali imunosupresivnih zdravil je potrebna previdnost zaradi tveganja za aditivno delovanje na imunski sistem, kar velja za bolnike, ki so ta zdravila že prejeli. Iz istega razloga se je za možnost dolgotrajne sočasne uporabe kortikosteroidov mogoče odločiti šele po skrbnem premisleku. Pri prehajanju s teh zdravil je treba upoštevati razpolovni čas in način delovanja zdravil z dolgotrajnimi imunskimi učinki.
 - Priporočljivo je pozorno spremljanje bolnikov glede pojava kožnih tumorjev. Bolnike opozorite, naj se brez zaščite ne izpostavljajo sončni in UV svetlobi. Ti bolniki se sočasno ne smejo zdraviti s fototerapijo z ultravijoličnimi žarki B (UVB) ali s psoralenom in ultravijoličnimi žarki A (fotokemoterapija s PUVA). Bolnike z že prisotno kožno boleznijo in tiste, pri katerih pride do vznika nove ali spremembe že prisotne kožne spremembe, je treba napotiti k dermatologu za odločitev glede ustreznega spremljanja.
 - Bolnikom je treba naročiti, naj v času zdravljenja in do 1 teden po zadnjem odmerku zdravila Ponvory takoj obvestijo zdravnika, ki jim je predpisal zdravilo, če opazijo kakršne koli znake ali simptome okužbe. Zdravniki morajo biti pozorni tudi na znake in simptome okužbe.
 - V primeru suma na kriptokokni meningitis je treba zdravljenje z zdravilom Ponvory prekiniti, dokler ni izključena možnost, da gre za kriptokokno okužbo. V primeru postavljene diagnoze kriptokoknega meningitisa je treba uvesti ustrezno zdravljenje.

O primerih kriptokonega meningitisa s smrtnim izidom in diseminirane kriptokokne okužbe so poročali pri bolnikih, ki so prejeli druge modulatorje receptorja za sfingozin-1-fosfat (S1P).

- Zdravniki morajo biti pozorni na klinične znake in simptome oziroma izvide magnetnoresonančnega (MR) slikanja, ki bi lahko kazali na progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML), oportunistično virusno okužbo možganov, ki jo povzroča poliomavirus John-Cunningham. Če obstaja sum na PML, je treba zdravljenje z zdravilom Ponvory prekiniti do izključitve možnosti, da gre za PML. Če je diagnoza PML potrjena, je treba zdravljenje z zdravilom Ponvory dokončno ukiniti.
- O primerih PML so poročali pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z drugim modulatorjem receptorja za SIP in z drugimi zdravili za multiplo sklerozo (MS).
- Pri uporabi živih atenuiranih cepiv obstaja tveganje za okužbo, zato se je uporabi takih cepiv treba izogibati med zdravljenjem z zdravilom Ponvory in še do 1 teden po prenehanju zdravljenja. Če je pri bolniku potrebno cepljenje z živim atenuiranim cepivom, je treba zdravljenje z zdravilom Ponvory prekiniti za obdobje, ki se začne 1 teden pred načrtovanim cepljenjem in konča 4 tedne po njem.
 - Oftalmološki pregled očesnega ozadja, vključno z makulo, je pri vseh bolnikih priporočljivo opraviti:
 - pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ponvory,
 - kadar koli bolnik v času zdravljenja z zdravilom Ponvory poroča o kakršni koli spremembi vida. Bolnikom z makularnim edemom se zdravljenja s ponesimodom ne sme uvesti, dokler makularni edem ni odpravljen. Bolnike s simptomi motenj vida, ki so značilni za makularni edem, je treba pregledati in v primeru potrditve diagnoze prekiniti zdravljenje z zdravilom Ponvory. Pri odločanju glede ponovne uvedbe zdravljenja po umiritvi makularnega edema je treba upoštevati možne koristi in tveganja uporabe zdravila Ponvory.
 - Bolniki z anamnezo uveitisa ali sladkorne bolezni morajo redno opravljati preglede očesnega ozadja, vključno z makulo, in sicer morajo opraviti pregled pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Ponvory, nato pa v času zdravljenja hoditi na kontrolne preglede.
 - Uporaba zdravila Ponvory je kontraindicirana v času nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.
 - Pri ženskah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja pridobiti negativen izvid nosečniškega testa in v času zdravljenja testiranje glede nosečnosti ponavljati v ustreznih intervalih.
 - Pred uvedbo in med zdravljenjem z zdravilom Ponvory je treba ženske v rodni dobi opozoriti na možnost resne nevarnosti za plod v času zdravljenja z zdravilom Ponvory in si pri tem pomagati z opozorilno kartico glede nosečnosti za bolnice.
 - Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še najmanj 1 teden po zaključku zdravljenja z zdravilom Ponvory.
 - Zdravljenje z zdravilom Ponvory je treba prekiniti najmanj 1 teden pred poskusom zanositve.
 - V primeru prekinitve zdravljenja z zdravilom Ponvory zaradi nosečnosti ali poskusa zanositve lahko pride do ponovne aktivacije bolezni.
 - Če ženska zanosi v času zdravljenja, mora zdravljenje z zdravilom Ponvory takoj prekiniti. Nosečnici je treba strokovno svetovati glede tveganja za škodljivo delovanje zdravila Ponvory na plod in poskrbeti za kontrolne preglede v nosečnosti.
 - Zdravila Ponvory se ne sme uporabljati v času dojenja.
 - Zdravnike pozivamo, da noseče bolnice vključijo v register za okrepljeno spremljanje izidov nosečnosti (POEM - Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring) za zdravilo Ponvory ali pa se noseče bolnice lahko v register vključijo same.
 - Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Ponvory, lahko pride do zvišanja koncentracij aminotransferaz in bilirubina. Pred začetkom zdravljenja je treba pregledati izvide testov jetrne funkcije, pridobljene v zadnjih 6 mesecih. Bolnike, pri katerih v času zdravljenja z zdravilom Ponvory pride do simptomov, ki lahko pomenijo jetrno disfunkcijo, je treba opazovati glede

hepatotoksičnosti. Če izvidi potrdijo pomembno okvaro jeter (na primer če koncentracija alanin-aminotransferaze [ALT] presega 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) in vrednost celokupnega bilirubina presega 2-kratnik ZMN), je treba zdravljenje prekiniti.

- Zdravilo Ponvory lahko povzroča poslabšanje pljučne funkcije. Če je klinično indicirano, je treba v času zdravljenja z zdravilom Ponvory ovrednotiti dihalno funkcijo s spirometrijo.
- V času zdravljenja z zdravilom Ponvory je treba redno meriti krvni tlak.
- Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ponvory, so poročali o epileptičnih napadih. Zdravniki morajo biti pozorni na pojavljanje epileptičnih napadov, zlasti pri bolnikih z epileptičnimi napadi v anamnezi in pri tistih z družinsko anamnezo epilepsije.
- Pri uporabi drugega modulatorja receptorja za S1P so poročali o redkih primerih sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome,). Če se pri bolniku, ki prejema zdravilo Ponvory pojavijo nepričakovani nevrološki ali psihiatrični znaki ali simptomi, znaki ali simptomi, ki bi kazali na zvišanje intrakranialnega tlaka, ali do hitrega slabšanja nevrološkega stanja, ga je treba takoj napotiti na kompletni telesni in nevrološki pregled ter razmisliti o magnetnoresonančnem (MR) slikanju. Simptomi PRES so običajno reverzibilni, lahko pa se razvijejo v ishemično možgansko kap ali možgansko krvavitev. V primeru pozne postavitve diagnoze in zdravljenja lahko pride do trajnih nevroloških posledic. Pri sumu na sindrom PRES je treba zdravljenje z zdravilom Ponvory prekiniti.

Vodnik za bolnike/skrbnike

Vodnik za bolnike/skrbnike mora vsebovati naslednje ključne informacije:

- Pojasnilo, kaj je zdravilo Ponvory in kako deluje.
- Pojasnilo, kaj je multipla skleroza.
- Bolniki morajo pred začetkom jemanja zdravila natančno prebrati navodilo za uporabo in ga shraniti, če ga bodo v času zdravljenja morda želeli ponovno pregledati.
- Bolnikom je treba posneti EKG pred prejemom prvega odmerka zdravila Ponvory in na osnovi izvida odločiti, ali bolnik potrebuje spremljanje po prejemu prvega odmerka. EKG je treba opraviti tudi pred ponovno uvedbo zdravljenja, če se izpustijo 4 ali več zaporednih odmerkov.
- Za začetek zdravljenja z zdravilom Ponvory naj bolniki uporabijo začetno pakiranje in se držijo 14-dnevnega titracijskega razporeda odmerjanja.
- Bolniki morajo takoj obvestiti zdravnika, ki jim je predpisal zdravilo, če po prejemu prvega odmerka zdravila Ponvory opazijo znake ali simptome, ki kažejo na znižanje srčne frekvence (kot so omotičnost, vrtoglavica, občutek slabosti in palpitacije).
- V primeru prekinitve zdravljenja (če izpustijo 4 ali več zaporednih odmerkov) morajo bolniki obvestiti zdravnika, ki jim je predpisal zdravilo. Bolniki ne smejo ponovno začeti zdravljenja z zdravilom Ponvory, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, ki jim je predpisal zdravilo, saj morajo morda za ponoven začetek zdravljenja uporabiti novo začetno pakiranje.
- Bolnik mora pridobiti (iz obdobja zadnjih 6 mesecev ali po prekinitvi predhodnega zdravljenja) izvid hemograma (kompletne krvne slike) pred prvim odmerkom zdravila Ponvory.
- Bolnike, ki še niso bili okuženi z virusom varicella zoster (VZV, virus noric) ali še niso bili cepljeni proti virusu noric, je treba testirati in, če je potrebno je priporočljivo, da se cepijo vsaj 4 tedne pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ponvory.
- O kakršnih koli znakih ali simptomih okužbe, ki bi jih opazili v času zdravljenja z zdravilom Ponvory in še 1 teden po zaključku zadnjega odmerka zdravila Ponvory, morajo bolniki takoj obvestiti zdravnika, ki jim je predpisal zdravilo.
- Bolniki morajo pred začetkom zdravljenja opraviti pregled vida in o kakršnih koli znakih ali simptomih poslabšanja vida, ki bi jih opazili v času zdravljenja z zdravilom Ponvory in še 1 teden po zaključku zdravljenja, takoj obvestiti zdravnika, ki jim je predpisal zdravilo.

- Nosečnice in ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, ne smejo uporabljati zdravila Ponvory. Ženske v rodni dobi:
 - morajo zdravniki, ki jim predpisujejo zdravilo, pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem opozarjati na tveganje za škodljive učinke zdravljenja z zdravilom Ponvory na plod
 - morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ponvory opraviti nosečniški test, ki mora biti negativen
 - morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še najmanj 1 teden po zaključku zdravljenja z zdravilom Ponvory. Bolnice naj se glede zanesljive metode kontracepcije posvetujejo z zdravnikom.
 - mora zdravnik, ki jim predpiše zdravilo, opozoriti, da lahko pride do ponovne aktivacije bolezni, če zaradi nosečnosti ali poskusa zanositve prekinejo zdravljenje z zdravilom Ponovory
 - morajo zdravniku, ki jim je predpisal zdravilo, takoj sporočiti, če (načrtovano ali nenamerno) zanosijo v času zdravljenja ali v času 1 tedna po zaključku zdravljenja z zdravilom Ponvory
 - morajo takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom Ponvory, če zanosijo v času zdravljenja,
 - ne smejo uporabljati zdravila Ponvory v času dojenja.

Za več informacij in navodila glede kontracepcije, nosečnosti in dojenja glejte opozorilno kartico glede nosečnosti za bolnice.

- Teste jetrne funkcije je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, bolniki pa morajo takoj obvestiti zdravnika, ki jim je predpisal zdravilo, če opazijo znake ali simptome, ki lahko pomenijo jetrno disfunkcijo (na primer navzeo, bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost, izgubo apetita, porumenevanje kože ali beločnic ali temno obarvan urin).
- Bolniki morajo takoj obvestiti zdravnika, ki jim je predpisal zdravilo, če opazijo znake ali simptome težav z dihanjem, če se te pojavijo na novo ali pride do poslabšanja že prej prisotnih težav (na primer zadihanosti).
- V času zdravljenja z zdravilom Ponvory je treba redno meriti krvni tlak.
- Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ponvory, so poročali o kožnih rakih. Bolniki morajo omejiti izpostavljanje sončni in UV svetlobi, na primer tako, da nosijo zaščitna oblačila in na kožo redno nanašajo sredstva z visokim faktorjem zaščite pred soncem. Bolniki morajo takoj obvestiti zdravnika, ki jim je predpisal zdravilo, če na koži opazijo vozličke (npr. s svetlečo, biserno površino), lise ali odprte ranice, ki se ne pozdravijo več tednov. Simptomi kožnega raka lahko vključujejo nenormalno rast ali spremembe kožnega tkiva (na primer neobičajna kožna znamenja), ki sčasoma spreminjajo barvo, obliko ali velikost.
- Bolniki morajo obvestiti zdravnika, ki jim je predpisal zdravilo, če imajo epilepsijo v osebni ali družinski anamnezi.
- Bolniki morajo takoj obvestiti zdravnika, ki jim je predpisal zdravilo, če opazijo znake ali simptome, ki kažejo na sindrom PRES (nenaden pojav hudega glavobola, nenadna zmedenost, nenadna izguba vida ali druge motnje vida, napad s krči).

Opozorilna kartica za bolnice glede nosečnosti

Opozorilna kartica za bolnice glede nosečnosti, namenjena ženskam v rodni dobi mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Uporaba zdravila Ponvory je kontraindicirana v času nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.
- Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, bodo bolnicam pred začetkom zdravljenja in tudi kasneje redno svetovali glede škodljivega delovanja zdravila Ponvory na plod in ukrepov, ki jih je treba izvajati za zmanjševanje tveganja.
- Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še najmanj 1 teden po zaključku zdravljenja z zdravilom Ponvory. Bolnice naj se glede zanesljive metode kontracepcije posvetujejo z zdravnikom.
- Bolnica mora opraviti nosečniški test in zdravnik, ki predpisuje zdravilo, se mora o negativnem izvidu prepričati še pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ponvory. V času zdravljenja je treba nosečniški test ponavljati v ustreznih intervalih.

- Če ženska zanosi, domneva, da je zanosila, ali si želi zanositi, mora zdravljenje z zdravilom Ponvory takoj prekiniti. Ponuditi ji je treba strokovno svetovanje glede tveganja za škodljivo delovanje na plod in poskrbeti za kontrolne preglede v nosečnosti. Bolnice morajo takoj obvestiti zdravnika o vsaki nosečnosti (načrtovani ali nenačrtovani), do katere pride med zdravljenjem z zdravilom Ponvory ali do 1 tedna po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ponvory.
- Zdravljenje z zdravilom Ponvory je treba prekiniti najmanj 1 teden pred poskusom zanositve.
- V primeru prekinitve zdravljenja z zdravilom Ponvory zaradi nosečnosti ali poskusa zanositve lahko pride do ponovne aktivacije bolezni.
- Ženske, ki so v času nosečnosti izpostavljene zdravilu Ponvory, pozivamo, da se vključijo v register za okrepljeno spremljanje izidov nosečnosti (POEM - Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring) za zdravilo Ponvory, v okviru katerega spremljamo izide nosečnosti.
- Zdravila Ponvory se ne sme uporabljati v času dojenja.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZAČETNEGA PAKIRANJA

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 2-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg ponesimoda.
Ena 3-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg ponesimoda.
Ena 4-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg ponesimoda.
Ena 5-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg ponesimoda.
Ena 6-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 6 mg ponesimoda.
Ena 7-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 7 mg ponesimoda.
Ena 8-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 8 mg ponesimoda.
Ena 9-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 9 mg ponesimoda.
Ena 10-miligramska filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg ponesimoda.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

Začetno pakiranje

14 filmsko obloženih tablet

Eno pakiranje s 14 filmsko obloženimi tabletami za 2-tedenski raspored zdravljenja vsebuje:
2 filmsko obloženi tableti zdravila Ponvory 2 mg
2 filmsko obloženi tableti zdravila Ponvory 3 mg

- 2 filmsko obloženi tableti zdravila Ponvory 4 mg
- 1 filmsko obloženo tableto zdravila Ponvory 5 mg
- 1 filmsko obloženo tableto zdravila Ponvory 6 mg
- 1 filmsko obloženo tableto zdravila Ponvory 7 mg
- 1 filmsko obloženo tableto zdravila Ponvory 8 mg
- 1 filmsko obloženo tableto zdravila Ponvory 9 mg
- 3 filmsko obložene tablete zdravila Ponvory 10 mg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1550/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

ZUNANJA ZGIBANKA ZAČETNEGA PAKIRANJA

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

Začetno pakiranje

Eno pakiranje s 14 filmsko obloženimi tabletami za 2-tedenski raspored zdravljenja vsebuje:

2 filmsko obloženi tableti zdravila Ponvory 2 mg
2 filmsko obloženi tableti zdravila Ponvory 3 mg
2 filmsko obloženi tableti zdravila Ponvory 4 mg
1 filmsko obloženo tableto zdravila Ponvory 5 mg
1 filmsko obloženo tableto zdravila Ponvory 6 mg
1 filmsko obloženo tableto zdravila Ponvory 7 mg
1 filmsko obloženo tableto zdravila Ponvory 8 mg
1 filmsko obloženo tableto zdravila Ponvory 9 mg
3 filmsko obložene tablete zdravila Ponvory 10 mg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

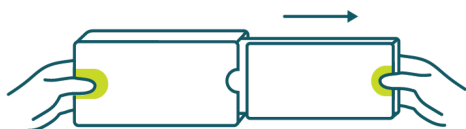
peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

(1) Pritisnite in držite.



(2) Izvlecite.



6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1550/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

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

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NOTRANJA ZGIBANKA ZAČETNEGA PAKIRANJA

1. IME ZDRAVILA

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

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Vzemite 1 tableto na dan.

Razprite zgibanko.



Zapognite in zaprite.



Datum začetka zdravljenja

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

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZAČETNEGA PAKIRANJA (3 pretisni omoti zaprti v notranji zgibanki)

1. IME ZDRAVILA

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

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVI

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA 20 mg

1. IME ZDRAVILA

Ponvory 20 mg filmsko obložene tablete
ponesimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg ponesimoda.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1550/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ponvory 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

ZUNANJA ZGIBANKA 20 mg

1. IME ZDRAVILA

Ponvory 20 mg filmsko obložene tablete
ponesimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg ponesimoda.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

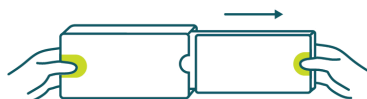
peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

(1) Pritisnite in držite.



(2) Izvlecite.



6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1550/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ponvory 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NOTRANJA ZGIBANKA 20 mg

1. IME ZDRAVILA

Ponvory 20 mg filmsko obložene tablete
ponesimod

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Vzemite 1 tableto na dan.

Razprite zgibanko.



Zapognite in zaprite.



Datum začetka zdravljenja

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

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT 20 mg (2 pretisna omota zaprta v notranji zgibanki)

1. IME ZDRAVILA

Ponvory 20 mg filmsko obložene tablete
ponesimod

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA 20 mg VEČJE PAKIRANJE (Z MODRIM OKENCEM)

1. IME ZDRAVILA

Ponvory 20 mg filmsko obložene tablete
ponesimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg ponesimoda.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

Večje pakiranje: 84 (3 pakiranja po 28) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1550/003 _____ 84 tablet (3 pakiranja po 28)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ponvory 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

ZUNANJA ZGIBANKA 20 mg VEČJE PAKIRANJE (BREZ MODREGA OKENCA)

1. IME ZDRAVILA

Ponvory 20 mg filmsko obložene tablete
ponesimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg ponesimoda.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

28 filmsko obloženih tablet. Del večjega pakiranja. Ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

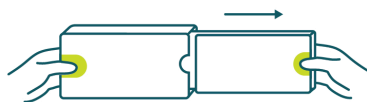
peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

(1) Pritisnite in držite.



(2) Izvlecite.



6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1550/003 84 tablet (3 pakiranja po 28)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ponvory 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NOTRANJA ZGIBANKA 20 mg VEČJE PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

Ponvory 20 mg filmsko obložene tablete
ponesimod

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

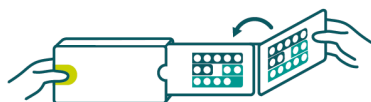
5. DRUGI PODATKI

Vzemite 1 tableto na dan.

Razprite zgibanko.



Zapognite in zaprite.



Datum začetka zdravljenja

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

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT 20 mg (2 pretisna omota zaprta v notranji zglobki) VEČJE PAKIRANJE

1. IME ZDRAVILA

Ponvory 20 mg filmsko obložene tablete
ponesimod

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag International NV

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

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

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ponvory in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ponvory
3. Kako jemati zdravilo Ponvory
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ponvory
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ponvory in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Ponvory

Učinkovina v zdravilu Ponvory je ponesimod. Ponesimod sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo modulatorji receptorja za sfingozin-1-fosfat (S1P).

Za kaj uporabljamo zdravilo Ponvory

Zdravilo Ponvory uporabljamo za zdravljenje odraslih z recidivno obliko multiple skleroze, pri katerih je bolezen aktivna. Pri recidivni obliki multiple skleroze je bolezen aktivna takrat, ko ima bolnik zagone ali izvid magnetnoresonančnega (MR) slikanja kaže znake vnetja.

Kaj je multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) prizadene živčevje v možganih in hrbtenjači (centralni živčni sistem).

Pri multipli sklerozi imunski sistem (eden od glavnih obrambnih sistemov telesa) ne deluje pravilno. Imunski sistem napada zaščitno ovojnico živčnih celic, imenovano mielinska ovojnica, kar povzroča vnetje. Zaradi razpada mielinske ovojnice (kar imenujemo demielinizacija) živci ne morejo več ustrezno delovati.

Simptomi so pri multipli sklerozi odvisni od tega, kateri del možganov in hrbtenjače je prizadet, in lahko vključujejo težave s hojo in ravnotežjem, šibkost, odrevenelost, dvojni ali zamegljen vid, težave s koordinacijo gibov in težave s sečnim mehurjem.

Ko zagon mine, lahko simptomi povsem izzvenijo, nekatere težave pa lahko ostanejo.

Kako deluje zdravilo Ponvory

Zdravilo Ponvory zmanjša število limfocitov (belih krvnih celic, ki so vpletene v imunski sistem) v krvnem obtoku, kar doseže tako, da limfocite zadrži v limfatičnih organih (bezgavkah). To pomeni, da je za napad na mielinsko ovojnico okrog živcev v možganih in hrbtenjači na razpolago manj limfocitov.

Zmanjševanje okvare živcev pri bolnikih z multiplo sklerozo zmanjša število zagonov (recidivov) in upočasni napredovanje bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ponvory

Ne jemljite zdravila Ponvory:

- če ste alergični na ponesimod ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6)
- če vam je vaš zdravnik povedal, da imate zelo oslabiljen imunski sistem
- če ste imeli v zadnjih 6 mesecih srčni infarkt, bolečino za prsnico, ki jo imenujemo nestabilna angina pectoris, možgansko kap ali mini možgansko kap (prehodno pretočno motnjo ali tranzitorno ishemično atako, s kratico TIA) ali določene vrste srčnega popuščanja
- če imate določene vrste srčnega bloka (nepravilnosti v zapisu delovanja srca na EKG (elektrokardiogramu), običajno s počasnim srčnim utripom) ali neredno ali nepravilno bitje srca ('aritmija'), razen če imate srčni spodbujevalnik
- če imate hudo aktivno okužbo ali aktivno kronično okužbo
- če imate aktivnega raka
- če imate zmerne ali hude težave z jetri
- če ste noseči ali ženska v rodni dobi, ki ne uporablja učinkovite kontracepcije.

Če niste prepričani, ali karkoli od navedenega velja za vas, se pogovorite z zdravnikom, preden začnete jemati zdravilo Ponvory.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Ponvory se posvetujte z zdravnikom:

- če imate nereden ali nepravilen ali počasen srčni utrip
- če ste imeli kadarkoli možgansko kap ali katero od drugih bolezni krvnih žil v možganih
- če se vam je kdaj zgodilo, da ste nenadoma izgubili zavest oziroma ste omedleli (ste imeli sinkopo)
- če imate zvišano telesno temperaturo ali okužbo
- če vaš imunski sistem ne deluje ustrezno zaradi bolezni ali jemanja zdravil, ki zavirajo delovanje imunskega sistema
- če nikoli niste preboleli noric (vodene koze, varicella) in niste bili cepljeni proti noricam. Zdravnik vas bo verjetno napotil na preiskavo krvi za ugotavljanje, ali ste prišli v stik z virusom noric. Morda boste morali prejeti celotno shemo cepljenja proti noricam in po cepljenju počakati 1 mesec, preden boste lahko začeli jemati zdravilo Ponvory.
- če imate težave z dihanjem (kot so huda bolezen dihal, pljučna fibroza ali kronična obstruktivna pljučna bolezen)
- če imate težave z jetri
- če imate sladkorno bolezen: možnost za razvoj makularnega edema (glejte spodaj) je večja pri bolnikih s sladkorno boleznijo
- če imate težave z očmi – zlasti če imate vnetje očesa, ki ga imenujemo uveitis
- če imate visok krvni tlak.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas (ali če o tem niste prepričani), povejte zdravniku, preden začnete jemati zdravilo Ponvory.

Takoj obvestite zdravnika, če v času jemanja zdravila Ponvory opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Počasen srčni utrip (bradikardija ali bradiaritmija)

Zdravilo Ponvory lahko upočasni srčni utrip – zlasti po prejemu prvega odmerka. Preden vzamete prvi odmerek zdravila Ponvory oziroma preden ponovno začnete jemati zdravilo Ponvory po prekinitvi zdravljenja, vam morajo posneti elektrokardiogram (EKG za preiskavo električne aktivnosti srca).

- Če pri vas obstaja povečano tveganje za neželene učinke zaradi upočasnjenega srčnega utripa, bo zdravnik spremljal vaš srčni utrip in krvni tlak najmanj 4 ure po prejemu prvega odmerka zdravila Ponvory.
- Po koncu 4 ur opazovanja vam bodo posneli še en EKG. Če bo vaš srčni utrip še vedno počasen oziroma se bo še upočasnjeval, vas bo treba spremljati še naprej, dokler težave ne izzvenijo.

Okužbe

Zdravilo Ponvory lahko poveča tveganje za resne okužbe, ki so lahko življenjsko nevarne. Zdravilo Ponvory zmanjša število limfocitov v krvi. To so celice, ki borijo proti okužbi. Običajno se število teh celic vrne na normalo v 1 tednu po prekinitvi zdravljenja. Preden začnete jemati zdravilo Ponvory, mora zdravnik pregledati vaš zadnji izvid preiskave krvi.

Če v času zdravljenja z zdravilom Ponvory ali v 1 tednu po prejemu zadnjega odmerka zdravila Ponvory opazite katerega od spodaj navedenih simptomov okužbe, takoj pokličite svojega zdravnika:

- zvišana telesna temperatura
- utrujenost
- bolečine po telesu
- mrazenje
- občutek slabosti
- bruhanje
- glavobol z zvišano telesno temperaturo, otrdelost vratu, preobčutljivost na svetlobo, občutek slabosti, zmedenost (to so lahko simptomi meningitisa, okužbe ovojnice, ki obdaja možgane in hrbtenico).

Makularni edem

Zdravilo Ponvory lahko povzroča težave z vidom, ki jih imenujemo makularni edem (zastajanje tekočine na očesnem ozadju (v mrežnici), ki lahko povzroča spremembe vida, med drugim tudi slepoto).

Simptomi makularnega edema so lahko podobni kot vidni simptomi pri zagonu multiple skleroze (ki ga imenujemo optični nevritis). Na začetku lahko poteka brez simptomov. Če opazate kakršnekoli spremembe vida, zagotovo obvestite zdravnika. Če se razvije makularni edem, se običajno pojavi v prvih 6 mesecih po začetku jemanja zdravila Ponvory.

Zdravnik vam mora pregledati vid, preden začnete jemati zdravilo Ponvory, pa tudi kasneje vsakokrat, ko boste v času zdravljenja opazili spremembe vida. Če imate sladkorno bolezen ali ste že preboleli vnetje očesa, ki ga imenujemo uveitis, je tveganje za makularni edem pri vas lahko povečano.

Takoj pokličite zdravnika, če opazite katero od naslednjih težav:

- centralni del vidnega polja je zamegljen ali zatemnjen
- slepa pega v centralnem delu vidnega polja
- preobčutljivost na svetlobo
- neobičajno zaznavanje barv (obledele barve).

Težave z jetri

Zdravilo Ponvory lahko povzroča težave z jetri. Preden začnete jemati zdravilo Ponvory, vas mora zdravnik napotiti na krvne preiskave za oceno delovanja jeter.

Takoj pokličite zdravnika, če opazate katerega od spodaj navedenih simptomov težav z jetri:

- občutek slabosti
- bruhanje
- bolečine v trebuhu
- utrujenost
- izguba apetita
- porumenevanje kože ali beločnice v očeh
- temno obarvan urin.

Zvišan krvni tlak

Zdravilo Ponvory lahko povzroči zvišanje krvnega tlaka, zato vam mora zdravnik v času zdravljenja z zdravilom Ponvory redno meriti krvni tlak.

Izpostavljanje sončni svetlobi in zaščita pred soncem

Zdravilo Ponvory lahko poveča tveganje za razvoj kožnega raka, zato morate omejiti izpostavljanje sončni in UV (ultravijolični) svetlobi, in sicer morate:

- nositi zaščitna oblačila
- na kožo redno nanašati zaščitna sredstva z visokim faktorjem zaščite pred soncem.

Težave z dihanjem

Nekateri ljudje, ki jemljejo zdravilo Ponvory, opazajo zadihanost. Če opazate pojavljanje novih ali poslabšanje že prej prisotnih težav z dihanjem, takoj obvestite zdravnika.

Otekanje in zožitev krvnih žil v možganih

Pri uporabi zdravil, ki delujejo podobno kot zdravilo Ponvory, se pojavlja bolezen, ki jo imenujemo sindrom PRES (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije). Simptomi sindroma PRES se običajno izboljšajo, ko bolnik preneha jemati zdravilo Ponvory, če pa bolezen ne zdravimo, se lahko razvije v možgansko kap.

Takoj pokličite zdravnika, če opazate katerega od spodaj navedenih simptomov:

- nenaden hud glavobol
- nenadna zmedenost
- nenadna izguba vida ali druge motnje vida
- napad s krči

Poslabšanje multiple skleroze po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ponvory

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ponvory se simptomi multiple skleroze lahko ponovno pojavijo. Simptomi se lahko pojavijo v hujši obliki kot pred oziroma med zdravljenjem. Preden prenehate jemati zdravilo Ponvory, se morate v vsakem primeru pogovoriti s svojim zdravnikom. Če po prekinitvi jemanja zdravila Ponvory opazite poslabšanje simptomov, obvestite svojega zdravnika.

Otroci in mladostniki

Zdravila Ponvory pri otrocih in mladostnikih niso preučevali, zato uporaba tega zdravila ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, ki so mlajši od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Ponvory

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, kar vključuje zdravila na zdravniški recept in zdravila, ki jih dobite brez recepta, vitamine in zeliščne prehranske dodatke. Zlasti opozorite zdravnika, če jemljete:

- zdravila za uravnavanje srčnega ritma (antiaritmike), krvnega tlaka (antihipertenzive) ali srčnega utripa (kot so zaviralci kalcijevih kanalčkov ali zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, ki lahko upočasnijo srčni utrip)
- zdravila, ki vplivajo na imunski sistem, zaradi možnosti dodatnega delovanja na imunski sistem

Cepiva in zdravilo Ponvory

Povejte zdravniku, če ste pred kratkim prejeli katerokoli cepivo ali če načrtujete kakršnokoli cepljenje. V času zdravljenja z zdravilom Ponvory se morate izogibati cepljenju z živimi cepivi. Če prejmete živo cepivo, lahko to sproži okužbo, ki bi jo cepivo sicer moralo preprečiti. V obdobju 1 tedna pred prejemom živega cepiva in 4 tedne po njem morate zdravljenje z zdravilom Ponvory prekiniti. Tudi druga cepiva lahko delujejo slabše, če jih prejmete v času zdravljenja z zdravilom Ponvory.

Nosečnost, kontracepcija in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

- Zdravila Ponvory ne uporabljajte v času nosečnosti. Če zdravilo Ponvory uporabljate v času nosečnosti, obstaja tveganje, da bo škodovalo nerojenemu otroku.
- Zdravila ne uporabljajte, če želite zanositi, ali če ste ženska v rodni dobi in ne uporabljate učinkovite kontracepcije.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Če ste ženska v rodni dobi:

- Zdravnik vas bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ponvory seznanil s tveganjem, da zdravilo škoduje nerojenemu otroku. Opraviti morate nosečniški test, da preverite, da niste morda noseči.
- V času zdravljenja z zdravilom Ponvory in 1 teden po tem, ko prenehate jemati zdravilo, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo.

S svojim zdravnikom se posvetujte o zanesljivih metodah kontracepcije.

Če se zgodi, da v času jemanja zdravila Ponvory zanosite, prenehajte jemati zdravilo Ponvory in takoj obvestite zdravnika.

Če zanosite v prvem tednu po prekinitvi jemanja zdravila Ponvory, se pogovorite s svojim zdravnikom.

Dojenje

V času jemanja zdravila Ponvory ne smete dojiti. S tem se izognete neželenim učinkom na otroka, saj zdravilo Ponvory lahko prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ponvory predvidoma ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Ponvory vsebuje laktozo

Zdravilo Ponvory vsebuje laktozo, ki je vrsta sladkorja. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Ponvory vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Ponvory

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kako je treba jemati zdravilo

- Zdravilo Ponvory jemljite natančno tako, kot vam naroči zdravnik. Odmerka ne spreminjajte sami in ne prenehajte jemati zdravila Ponvory, če vam tega ne naroči zdravnik.
- **Vsak dan vzemite samo 1 tableto.** Da ne boste pozabili vzeti tablete, je najbolje, če zdravilo jemljete vsak dan ob istem času.
- Zdravilo lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje.

Začetno pakiranje (14-dnevno)

- Zdravljenje z zdravilom Ponvory se sme začeti **samo** z začetnim pakiranjem, s pomočjo katerega boste 14 dni postopno povečevali odmerek. Faza titracije je namenjena zmanjšanju neželenih učinkov zaradi upočasnitve srčnega utripa na začetku zdravljenja.
- Na obojnino začetnega pakiranja zdravila Ponvory poleg besede "1. dan" vpišite datum, ko začnete jemati zdravilo.
- Držite se spodnjega 14-dnevnega rasporeda zdravljenja.

Dan začetnega pakiranja	Dnevni odmerek
1. dan	2 mg
2. dan	2 mg
3. dan	3 mg
4. dan	3 mg
5. dan	4 mg
6. dan	4 mg
7. dan	5 mg
8. dan	6 mg
9. dan	7 mg
10. dan	8 mg
11. dan	9 mg
12. dan	10 mg
13. dan	10 mg
14. dan	10 mg

Vzdrževalni odmerek

- **Ko zaključite** z jemanjem tablet iz začetnega pakiranja, nadaljujte zdravljenje z jemanjem vzdrževalnega odmerka 20 mg.
- Na pretisni omot zdravila Ponvory 20 mg poleg besede "1. teden" vpišite datum, ko začnete jemati vzdrževalni odmerek 20 mg.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ponvory, kot bi smeli

Če ste vzeli več zdravila Ponvory, kot bi smeli, takoj pokličite svojega zdravnika ali se takoj odpravite v bolnišnico. Pakiranje zdravila in to navodilo za uporabo vzemite s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ponvory

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

- Če izpustite največ 3 tablete zdravila Ponvory zapored, ko uporabljate začetno pakiranje ali jemljete vzdrževalni odmerek, lahko nadaljujete zdravljenje tako, da vzamete **prvi** odmerek, ki ste ga izpustili. Eno tableto vzemite takoj, ko ugotovite, da ste izpustili odmerek, nato pa

jemljite eno tableto na dan, in sicer nadaljujte z odmerkom, ki je na vrsti v začetnem pakiranju, ali z vzdrževalnim odmerkom, kot je predvideno.

- Če izpustite 4 ali več tablet zdravila Ponvory zapored, ko uporabljate začetno pakiranje ali jemljete vzdrževalni odmerek, morate ponovno začeti zdravljenje od začetka z novim 14-dnevnim začetnim pakiranjem. Če izpustite 4 ali več odmerkov zdravila Ponvory, takoj pokličite svojega zdravnika.

Zapišite si datum, ko začnete jemati zdravilo, tako da boste vedeli, če boste izpustili 4 ali več odmerkov zapored.

Ne prenehajte jemati zdravila Ponvory, ne da bi se prej pogovorili s svojim zdravnikom.

Če ste uporabo zdravila Ponvory prekinili za 4 ali več dni zapored, ga ne začnite jemati ponovno, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom. Zdravljenje boste morali spet začeti od začetka z novim začetnim pakiranjem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni oziroma lahko postanejo resni

Takoj obvestite zdravnika ali farmacevta, če opazite katerega od spodaj navedenih neželenih učinkov, ker so to lahko znaki resnih učinkov:

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužba sečil
- bronhitis
- gripa (influenca)
- virusna okužba v nosu, grlu oziroma žrelu ali prsnem košu (virusna okužba dihal)
- virusna okužba
- okužba z virusom herpes zoster (pasovec)
- okužba v pljučih (pljučnica)
- vrtoglavica (vertigo)
- zvišana telesna temperatura (vročina)
- zastajanje tekočine na očesnem ozadju (v mrežnici), ki lahko povzroča motnje vida, med drugim tudi slepoto (makularni edem)

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- počasen srčni utrip (bradikardija)

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužba v nosu, obnosnih votlinah (sinusih) ali v grlu oziroma žrelu (nazofaringitis, okužba dihal)
- zvišane vrednosti jetrnih encimov v krvi (znak težav z jetri)
- zmanjšano število vrste belih krvnih celic, ki jih imenujemo limfociti, v krvi (limfopenija)

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- visok krvni tlak (hipertenzija)
- bolečine v hrbtu
- huda utrujenost (izčrpanost)
- občutek omotičnosti
- zadihanost (dispneja)

- zvišana raven holesterola v krvi (hiperholesterolemija)
- bolečine v sklepih (artralgija)
- bolečine v rokah ali nogah
- depresija
- težave s spanjem (nespečnost)
- kašelj
- srbenje v nosu, izcedek iz nosu ali zamašen nos (rinitis), okužba ali vnetje v žrelu (faringitis, laringitis), okužba v obnosnih votlinah (sinusitis)
- občutek tesnobe (anksioznost)
- zmanjšan občutek za dotik oziroma zmanjšana občutljivost, zlasti v koži (hipestezija)
- zvišana vrednost beljakovine v krvi, ki kaže na okužbo ali vnetje (zvišana vrednost C-reaktivnega proteina, CRP)
- zaspanost (somnia)
- težave s prebavo po jedi (dispepsija)
- otekanje rok, gležnjev ali stopal (periferni edemi)
- migrena
- nateg ligamenta (obsklepne vezi)
- neprijeten občutek v prsnem košu

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zvišana vrednost kalija v krvi (hiperkaliemija)
- oteklina sklepa
- suha usta

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ponvory

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje tega zdravila ni posebnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ponvory

- Učinkovina je ponesimod.
- Pomožne snovi so:
Jedro tablete
premrežen natrijev karmelozat
laktoza monohidrat (glejte "Zdravilo Ponvory vsebuje laktozo")
magnezijev stearat

mikrokristalna celuloza
povidon K30
brezvodni koloidni silicijev dioksid in
natrijev lavrilsulfat

Obloga tablete

hipromeloza 2910
laktoza monohidrat
makrogol 3350
titanov dioksid in
triacetin

Ponvory 3 mg filmsko obložene tablete
rdeči železov oksid (E172) in
rumeni železov oksid (E172)

Ponvory 4 mg filmsko obložene tablete
rdeči železov oksid (E172) in
črni železov oksid (E172)

Ponvory 5 mg filmsko obložene tablete
črni železov oksid (E172) in
rumeni železov oksid (E172)

Ponvory 7 mg filmsko obložene tablete
rdeči železov oksid (E172) in
rumeni železov oksid (E172)

Ponvory 8 mg filmsko obložene tablete
rdeči železov oksid (E172) in
črni železov oksid (E172)

Ponvory 9 mg filmsko obložene tablete
rdeči železov oksid (E172) in
črni železov oksid (E172),
rumeni železov oksid (E172)

Ponvory 10 mg filmsko obložene tablete
rdeči železov oksid (E172) in
rumeni železov oksid (E172)

Ponvory 20 mg filmsko obložene tablete
rumeni železov oksid (E172)

Izgled zdravila Ponvory in vsebina pakiranja

Ponvory 2 mg filmsko obložene tablete so bele okrogle bikonveksne filmsko obložene tablete premera 5 mm z oznako "2" na eni strani in lokom na drugi.

Ponvory 3 mg filmsko obložene tablete so rdeče okrogle bikonveksne filmsko obložene tablete premera 5 mm z oznako "3" na eni strani in lokom na drugi.

Ponvory 4 mg filmsko obložene tablete so vijolične okrogle bikonveksne filmsko obložene tablete premera 5 mm z oznako "4" na eni strani in lokom na drugi.

Ponvory 5 mg filmsko obložene tablete so zelene okrogle bikonveksne filmsko obložene tablete premera 8,6 mm z oznako "5" na eni strani in lokom ter oznako "A" na drugi.

Ponvory 6 mg filmsko obložene tablete so bele okrogle bikonveksne filmsko obložene tablete premera 8,6 mm z oznako "6" na eni strani in lokom ter oznako "A" na drugi.

Ponvory 7 mg filmsko obložene tablete so rdeče okrogle bikonveksne filmsko obložene tablete premera 8,6 mm z oznako "7" na eni strani in lokom ter oznako "A" na drugi.

Ponvory 8 mg filmsko obložene tablete so vijolične okrogle bikonveksne filmsko obložene tablete premera 8,6 mm z oznako "8" na eni strani in lokom ter oznako "A" na drugi.

Ponvory 9 mg filmsko obložene tablete so rjave okrogle bikonveksne filmsko obložene tablete premera 8,6 mm z oznako "9" na eni strani in lokom ter oznako "A" na drugi.

Ponvory 10 mg filmsko obložene tablete so oranžne okrogle bikonveksne filmsko obložene tablete premera 8,6 mm z oznako "10" na eni strani in lokom ter oznako "A" na drugi.

Ponvory 20 mg filmsko obložene tablete so rumene okrogle bikonveksne filmsko obložene tablete premera 8,6 mm z oznako "20" na eni strani in lokom ter oznako "A" na drugi.

Začetno pakiranje zdravila Ponvory (oblika zgibanke)

En pretisni omot s 14 filmsko obloženimi tabletami za 2-tedenski raspored zdravljenja vsebuje:

- 2 filmsko obloženi 2 mg tableti
- 2 filmsko obloženi 3 mg tableti
- 2 filmsko obloženi 4 mg tableti
- 1 filmsko obloženo 5 mg tableto
- 1 filmsko obloženo 6 mg tableto
- 1 filmsko obloženo 7 mg tableto
- 1 filmsko obloženo 8 mg tableto
- 1 filmsko obloženo 9 mg tableto
- 3 filmsko obložene 10 mg tablete

Ponvory 20 mg filmsko obložene tablete (vzdrževalno pakiranje) (v obliki zgibanke)

Pakiranje vsebuje 28 filmsko obloženih tablet za 4-tedenski raspored zdravljenja ali 84 (3 pakiranja po 28) filmsko obloženih tablet v večjem pakiranju za 12-tedenski raspored zdravljenja.

Na trgu morda ni vseh pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.