

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ponvory 2 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 3 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 4 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 5 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 6 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 7 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 8 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 9 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 10 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ponvory 2 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg ponesimod

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 23 mg laktos.

Ponvory 3 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 3 mg ponesimod

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 22 mg laktos.

Ponvory 4 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 4 mg ponesimod

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 21 mg laktos.

Ponvory 5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg ponesimod

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 118 mg laktos.

Ponvory 6 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 6 mg ponesimod

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 117 mg laktos.

Ponvory 7 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 7 mg ponesimod

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 117 mg laktos.

Ponvory 8 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 8 mg ponesimod

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 116 mg laktos.

Ponvory 9 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 9 mg ponesimod

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 115 mg laktos.

Ponvory 10 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg ponesimod

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 114 mg laktos.

Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg ponesimod

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 104 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Ponvory 2 mg filmdragerade tabletter

Vit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 5 mm med "2" på den ena sidan och en båge på den andra sidan.

Ponvory 3 mg filmdragerade tabletter

Röd, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 5 mm med "3" på den ena sidan och en båge på den andra sidan.

Ponvory 4 mg filmdragerade tabletter

Lila, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 5 mm med "4" på den ena sidan och en båge på den andra sidan.

Ponvory 5 mg filmdragerade tabletter

Grön, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 8,6 mm med ”5” på den ena sidan och en båge och ett ”A” på den andra sidan.

Ponvory 6 mg filmdragerade tabletter

Vit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 8,6 mm diameter med ”6” på den ena sidan och en båge och ett ”A” på den andra sidan.

Ponvory 7 mg filmdragerade tabletter

Röd, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 8,6 mm med ”7” på den ena sidan och en båge och ett ”A” på den andra sidan.

Ponvory 8 mg filmdragerade tabletter

Lila, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 8,6 mm med ”8” på den ena sidan och en båge och ett ”A” på den andra sidan.

Ponvory 9 mg filmdragerade tabletter

Brun, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 8,6 mm med ”9” på den ena sidan och en båge och ett ”A” på den andra sidan.

Ponvory 10 mg filmdragerade tabletter

Orange, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 8,6 mm med ”10” på den ena sidan och en båge och ett ”A” på den andra sidan.

Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter

Gul, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 8,6 mm med ”20” på den ena sidan och en båge och ett ”A” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ponvory är avsett för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RMS) med aktiv sjukdom som definierats kliniskt eller med bilddiagnostik.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska sättas in under övervakning av en läkare med erfarenhet av behandling av multipel skleros.

Dosering

Insättning av behandling

Behandling måste påbörjas med insättningsförpackningen för 14 dagar (se avsnitt 6.5). Behandlingen börjar med en tablett à 2 mg oralt på dag 1. Dosökning sker enligt titreringschemat i tabell 1, med en tablett dagligen.

Tabell 1 Dostitreringsregim

Titreringsdag	Daglig dos
Dag 1 och 2	2 mg
Dag 3 och 4	3 mg
Dag 5 och 6	4 mg
Dag 7	5 mg
Dag 8	6 mg
Dag 9	7 mg
Dag 10	8 mg
Dag 11	9 mg
Dag 12, 13 och 14	10 mg

Om dostitreringen avbryts måste anvisningarna för glömd dos följas (se även avsnitt 4.2, ”Återinsättning av behandling efter avbrott under dostitrering eller underhållsfas”).

Underhållsdos

Efter att dostitreringen är avslutad (se även avsnitt 4.2, Insättning av behandling) är den rekommenderade underhållsdosen av Ponvory en tablett à 20 mg oralt dagligen.

Återinsättning av behandling efter avbrott under dostitrering eller underhållsfas

- om färre än 4 doser i följd glöms bort, återuppta behandling med den första glömda dosen.
- om fler än 4 doser i följd glöms bort, börja om behandling med dag 1 (2 mg) enligt titreringsregimen (ny insättningsförpackning) i tabell 1.

Samma övervakning som av den första dosen vid insättning av behandling rekommenderas om 4 eller fler doser av ponesimod i följd glöms bort under titrerings- eller underhållsfasen.

Särskilda populationer

Äldre

Kliniska studier med ponesimod inkluderade inte patienter i åldern 65 år och äldre. Ponesimod ska förskrivas med försiktighet till patienter som är 65 år eller äldre på grund av avsaknad av data om säkerhet och effekt.

Nedsatt njurfunktion

Baserat på kliniska farmakologistudier krävs ingen dosjustering till patienter med lätt till gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) (se avsnitt 5.2).

Ponvory är kontraindicerat hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B respektive C) (se avsnitt 4.3, 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ponvory för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Ponesimod ska administreras oralt en gång dagligen. Ponesimod kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Immunbristsyndrom (se avsnitt 4.4).
- Patienter som under de senaste 6 månaderna har haft hjärtinfarkt, instabil angina, stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA), dekompenenserad hjärtsvikt som kräver sjukhusinläggning, eller hjärtsvikt av klass III eller IV enligt NYHA (New York Heart Association).
- Patienter som har andra gradens Mobitz typ II atrioventrikulärt (AV) block, tredje gradens atrioventrikulärt (AV) block eller sjuk sinusknuta (sick-sinus syndrome), om inte patienten har en fungerande pacemaker (se avsnitt 4.4).
- Svåra aktiva infektioner, aktiva kroniska infektioner.
- Aktiva maligniteter.
- Måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B respektive C).
- Under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Bradyarytmi

Insättning av behandling med ponesimod

Innan behandling med ponesimod sätts in ska ett elektrokardiogram (EKG) tas på alla patienter för att fastställa om det finns befintliga överledningsavvikelser. Hos patienter med vissa befintliga sjukdomar rekommenderas en övervakning vid intag av första dosen (se nedan).

Insättning av behandling med ponesimod kan leda till en övergående minskning av hjärtfrekvens och fördröjning av AV-överledning (se avsnitt 4.8 och 5.1) och därför måste ett upptitreringsschema användas för att nå underhållsdosen av ponesimod (20 mg) (se avsnitt 4.2).

Efter den första dosen av ponesimod börjar hjärtfrekvensen vanligtvis att minska inom en timme och når sitt lägsta värde inom 2-4 timmar. Hjärtfrekvensen återgår vanligtvis till ursprungliga nivåer 4-5 timmar efter administrering. Den genomsnittliga minskningen av hjärtfrekvens doseringsdag 1 (2 mg) var 6 slag/minut. Med upptitrering efter dag 1 är minskningen av hjärtfrekvens mindre uttalad och ingen ytterligare minskning av hjärtfrekvensen observerades efter dosering dag 3.

Försiktighet ska iaktas när ponesimod sätts in hos patienter som får behandling med en betablockerare på grund av de additiva effekterna på minskning av hjärtfrekvens. Behandling med betablockerare kan behöva sättas ut tillfälligt innan ponesimod sätts in (se avsnitt nedan och avsnitt 4.5).

Hos patienter som får en stabil dos betablockerare bör hjärtfrekvens i vila beaktas innan behandling med ponesimod sätts in. Om hjärtfrekvens i vila överstiger 55 slag/minut vid kronisk behandling med betablockerare kan ponesimod sättas in. Om hjärtfrekvens i vila understiger eller är lika med 55 slag/minut ska behandling med betablockerare tillfälligt sättas ut tills hjärtfrekvens vid baseline överstiger 55 slag/minut. Behandling med ponesimod kan därefter sättas in och behandling med en betablockerare kan återinsättas efter att ponesimod har upptitrerats till underhållsdosen (se avsnitt 4.5). Behandling med betablockerare kan sättas in hos patienter som får stabila doser av ponesimod.

Övervakning av första dosen hos patienter med vissa befintliga hjärtsjukdomar

Eftersom insättning av behandling med ponesimod kan leda till en minskad hjärtfrekvens rekommenderas 4 timmars övervakning efter den första dosen hos patienter med sinusbradykardi (hjärtfrekvens under 55 slag per minut), första och andra gradens AV-block (Mobitz typ I) eller en anamnes på hjärtinfarkt eller hjärtsvikt som uppkommit mer än 6 månader före insättning av behandling och vars tillstånd är stabilt (se avsnitt 5.1).

Administrera den första dosen av ponesimod i en vårdmiljö där det finns resurser för korrekt behandling av symtomatisk bradykardi. Patienterna ska övervakas under 4 timmar efter den första dosen för tecken och symtom på bradykardi med puls och blodtrycksmätningar minst en gång i timmen. Ett EKG ska tas på dessa patienter i slutet av observationsperioden på 4 timmar.

Ytterligare övervakning efter 4 timmar rekommenderas om någon av nedanstående avvikelser föreligger (även vid avsaknad av symtom). Fortsätt övervakningen tills avvikelserna försvinner om:

- Hjärtfrekvensen 4 timmar efter dosering understiger 45 slag per minut
- Hjärtfrekvensen 4 timmar efter dosering är vid sitt lägsta värde efter dosering, vilket tyder på att den maximala farmakodynamiska effekten på hjärtat kanske inte har uppkommit
- EKG 4 timmar efter dosering visar nytt AV-block av andra graden eller högre.

Om symtomatisk bradykardi, bradyarytmi eller överledningsrelaterade symtom uppkommer efter dosering, eller om EKG 4 timmar efter dosering visar ett nytt AV-block av andra graden eller högre, eller om QTc överstiger eller är lika med 500 msec, ska lämplig behandling sättas in och kontinuerlig EKG-övervakning påbörjas. Fortsätt övervakningen tills symtomen har upphört om ingen farmakologisk behandling krävs. Om farmakologisk behandling krävs, fortsätt övervakningen under natten och upprepa 4 timmars övervakning efter den andra dosen.

Råd från kardiolog ska inhämtas innan ponesimod sätts in hos följande patienter för att fastställa total nytta-risk och den mest lämpliga övervakningsstrategin

- Patienter med signifikant QT-förlängning (QTc över 500 msec) eller som redan behandlas med QT-förlängande läkemedel med kända arytmogena egenskaper (risk för torsades de pointes)
- Patienter med förmaksfladder/flimmer eller arytmier som behandlas med antiarytmika av klass Ia (t.ex. kinidin, prokainamid) eller klass III (t.ex. amiodaron, sotalol) (se avsnitt 4.5)
- Patienter med instabil ischemisk hjärtsjukdom, dekompenserad hjärtsvikt som uppkommit mer än 6 månader före insättning av behandling, anamnes på hjärtstillestånd, cerebrovaskulär sjukdom (TIA, stroke som uppkommit mer än 6 månader före insättning av behandling) och okontrollerad hypertoni. Eftersom signifikant bradykardi kan tolereras dåligt hos dessa patienter rekommenderas inte behandling.
- Patienter med en anamnes på Mobitz typ II andra gradens AV-block eller AV-block av högre grad, sjuk sinusknuta (sick-sinus syndrome) eller sinoatrialt hjärtblock (se avsnitt 4.3)
- Patienter med en anamnes på återkommande synkope eller symtomatisk bradykardi
- Patienter som får samtidig behandling med läkemedel som minskar hjärtfrekvensen (t.ex. betablockerare, icke-dihydropyridina kalciumkanalblockerare – diltiazem och verapamil, och andra läkemedel som kan minska hjärtfrekvensen, såsom digoxin) (se ovan och avsnitt 4.5), överväg eventuellt behov av att byta till läkemedel som inte minskar hjärtfrekvensen. Samtidig användning av dessa läkemedel under insättning av ponesimod kan vara associerade med svår bradykardi och hjärtblock.

Infektioner

Infektionsrisk

Ponesimod orsakar en dosberoende minskning av lymfocytantalet i perifert blod till 30-40 % av utgångsvärdet på grund av reversibel sekvestrering av lymfocyter i lymfatisk vävnad. Ponesimod kan därför öka infektionsrisken (se avsnitt 4.8). Livshotande och sällsynta dödliga infektioner har rapporterats i samband med sfingosin 1-fosfat (S1P)-receptormodulatorer.

Innan behandling med ponesimod sätts in ska resultat från en nyligen genomförd fullständig blodstatus med differentialräkning (inklusive lymfocytantal) (dvs. inom 6 månader eller efter utsättning av tidigare behandling) granskas. Bedömning av fullständig blodstatus rekommenderas också regelbundet under behandling. Om bekräftat absolut lymfocytantal $<0,2 \times 10^9/l$ ska ponesimod sättas ut tills nivåerna når $>0,8 \times 10^9/l$ då återinsättning av ponesimod kan övervägas.

Vid svår aktiv infektion ska behandlingsstart med ponesimod skjutas upp tills infektionen är hävd.

Effektiva diagnostiska och terapeutiska strategier ska användas till patienter med symtom på infektion under behandling. Vid utveckling av en allvarlig infektion ska ett uppehåll i behandlingen övervägas.

I det kliniska studieprogrammet återgick farmakodynamiska effekter, såsom minskat lymfocytantal i perifert blod, till det normala inom 1 vecka efter utsättning av ponesimod. I OPTIMUM-studien återgick trombocytantalet i perifert blod till det normala inom 2 veckor efter utsättning av ponesimod,

vilket var den första tidpunkt som utvärderades. Vaksamhet på tecken och symtom på infektion ska fortsätta under 1-2 veckor efter utsättning av ponesimod (se nedan och avsnitt 4.8).

Herpesvirusinfektioner

Fall av herpesvirusinfektioner har rapporterats under det kliniska studieprogrammet för ponesimod (se avsnitt 4.8).

Patienter utan anamnes på varicella (vattkoppor) bekräftad av hälso- och sjukvårdspersonal eller utan dokumentation på ett komplett vaccinationsprogram mot varicella zoster-virus ska testas för antikroppar mot varicella zoster-virus innan behandling sätts in. Ett komplett vaccinationsprogram för antikroppsnegativa patienter med varicellavaccin rekommenderas innan behandling med ponesimod påbörjas. Behandlingen med ponesimod ska skjutas upp till 4 veckor efter vaccination för att ge vaccinet möjlighet att nå full effekt. Se avsnittet Vaccinationer nedan.

Kryptokockinfektioner

Fall av dödlig kryptokockmeningit (CM) och disseminerade kryptokockinfektioner har rapporterats med andra S1P-modulatorer. Inga fall av CM har rapporterats hos patienter behandlade med ponesimod i utvecklingsprogrammet. Läkare ska vara vaksamma på kliniska symtom eller tecken på CM. Patienter med symtom eller tecken som överensstämmer med en kryptokockinfektion ska genomgå omedelbar diagnostisk bedömning och få behandling. Behandling med ponesimod ska skjutas upp tills en kryptokockinfektion har uteslutits. Om CM diagnostiseras ska lämplig behandling sättas in.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) är en opportunistisk virusinfektion i hjärnan orsakad av JC-virus (JCV) som vanligtvis endast förekommer hos patienter som har ett försvagat immunsystem och som vanligtvis leder till döden eller svår funktionsnedsättning. Typiska symtom associerade med PML varierar, progredierar under dagar till veckor och dessa inkluderar progressiv svaghet på ena sidan av kroppen eller klumpighet i armar och ben, synrubbningar och förändring av tankar, minne och orientering som leder till förvirring och personlighetsförändringar.

Inga fall av PML har rapporterats hos patienter behandlade med ponesimod i utvecklingsprogrammet. PML har dock rapporterats hos patienter behandlade med en S1P-receptormodulator och andra behandlingar mot multipel skleros (MS) och har associerats med vissa riskfaktorer (t.ex. patienter med försvagat immunsystem, kombinationsbehandling med immunsuppressiva läkemedel). Läkare ska vara vaksamma på kliniska symtom eller resultat från magnetresonanstomografi (MR) som kan tyda på PML. MR-fynd kan uppträda innan kliniska tecken och symtom. Vid misstanke om PML ska behandling med ponesimod skjutas upp tills PML har uteslutits. Om bekräftat ska behandling med ponesimod avbrytas.

Tidigare och samtidig behandling med antineoplastiska, immunmodulerande eller immunsuppressiva läkemedel

Om patienterna tar antineoplastiska, immunmodulerande eller immunsupprimerande läkemedel (inklusive kortikosteroider), eller vid anamnes på tidigare användning av dessa läkemedel, ska eventuella oavsiktliga additiva effekter på immunsystemet beaktas innan behandling med ponesimod sätts in (se avsnitt 4.5).

Vid byte från läkemedel med långvariga effekter på immunsystemet ska dessa läkemedels halveringstid och verkningsmekanism beaktas för att undvika oavsiktliga additiva effekter på immunsystemet, samt att minimera risken för återkomst av sjukdomsaktivitet vid insättning av ponesimod.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering indikerar att lymfocytantal återgick till det normala intervallet hos >90 % av de friska försökspersonerna inom 1 vecka efter att behandlingen med ponesimod sattes ut (se avsnitt 5.1). I utvecklingsprogrammet återgick farmakodynamiska effekter, såsom minskat lymfocytantal i perifert blod, till det normala inom 1 vecka efter den sista dosen.

Användning av immunsuppressiva läkemedel kan leda till en additiv effekt på immunsystemet och därför ska försiktighet iakttas upp till 1 vecka efter den sista dosen av ponesimod (se avsnitt 4.5).

Vaccinationer

Inga kliniska data finns tillgängliga om effekt och säkerhet av vaccinationer hos patienter som tar ponesimod. Vaccinationer kan vara mindre effektiva om de administreras under behandling med ponesimod.

Undvik användning av levande, försvagade vacciner när patienterna tar ponesimod. Om immunisering med levande, försvagade vacciner krävs, ska behandling med ponesimod pausas från 1 vecka före till 4 veckor efter en planerad vaccination (se avsnitt 4.5).

Makulaödem

Ponesimod ökar risken för makulaödem (se avsnitt 4.8). En oftalmologisk bedömning av ögonbotten, inklusive makula, rekommenderas hos alla patienter innan behandling påbörjas och alltid när en patient rapporterar synförändringar under pågående behandling med ponesimod.

Erfarenhet från kliniska prövningar med ponesimod, oavsett dosering, visar att frekvensen av makulaödem var 0,7 % och majoriteten av patienter hade befintliga riskfaktorer eller komorbiditet. De flesta fall uppkom inom behandlingens första 6 månader.

Behandling med ponesimod ska inte inledas hos patienter med makulaödem förrän ödemet har upphört.

Fortsatt behandling med ponesimod hos patienter med makulaödem har inte utvärderats. Patienter med synsymtom på makulaödem ska utvärderas och behandling med ponesimod ska avbrytas om makulaödem bekräftas. Beslutet om huruvida behandlingen med ponesimod ska sättas in på nytt eller inte efter att tillståndet upphört måste fattas med hänsyn till de potentiella fördelarna och riskerna för den enskilda patienten.

Makulaödem hos patienter med en anamnes på uveit eller diabetes mellitus

Patienter med en anamnes på uveit och patienter med diabetes mellitus löper ökad risk att drabbas av makulaödem under behandling med S1P-receptormodulatorer. Därför ska dessa patienter genomgå regelbundna undersökningar av ögonbotten, inklusive makula, innan behandling med ponesimod sätts in och uppföljningsundersökningar ska ske under behandlingen.

Effekter på andningsvägar

Dosberoende reduktioner av forcerad utandningsvolym under 1 sekund (FEV₁) och reduktioner av diffusionskapacitet i lungorna för kolmonoxid (DL_{CO}) hos patienter behandlade med ponesimod observerades oftast under den första månaden efter insättning av behandling (se avsnitt 4.8). Andningssymtom kopplade till behandling med ponesimod kan reverseras genom administrering av en kortverkande beta-2-agonist.

Ponesimod ska användas med försiktighet hos patienter med svår sjukdom i andningsvägarna, lungfibros och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Om kliniskt indicerat ska andningsfunktion kontrolleras med hjälp av spirometri under behandling med ponesimod.

Leverskada

Förhöjda transaminaser kan uppkomma hos patienter behandlade med ponesimod (se avsnitt 4.8). Nyligen genomförda (dvs. inom de senaste 6 månaderna) mätningar av transaminas- och bilirubinnivåer bör granskas innan behandling med ponesimod sätts in.

Patienter som under behandling utvecklar symtom som tyder på nedsatt leverfunktion, såsom oförklarligt illamående, kräkningar, buksmärta, trötthet, anorexi, hudutslag med eosinofili, eller gulsot

och/eller mörkfärgad urin ska övervakas för hepatotoxicitet. Ponesimod ska sättas ut om signifikant leverskada bekräftas (t.ex. om ALAT överstiger 3 gånger ULN och totalt bilirubin överstiger 2 gånger ULN).

Även om det saknas data för att fastställa att patienter med befintlig leversjukdom löper ökad risk att utveckla förhöjda värden på leverfunktionstester när de tar ponesimod, ska försiktighet iaktas när ponesimod används till patienter med en anamnes på kliniskt signifikant leversjukdom (se avsnitt 4.2).

Ökat blodtryck

En lätt, reversibel ökning av blodtrycket (genomsnittlig förändring under 3 mmHg) observerades hos patienter behandlade med ponesimod (se avsnitt 4.8). Blodtrycket ska kontrolleras regelbundet under behandling med ponesimod och hanteras på lämpligt sätt.

Kutana neoplasier

Eftersom det finns en risk för hudmaligniteter (se avsnitt 4.8) ska patienter som behandlas med ponesimod avrådas från att exponeras av solljus utan lämpligt solskydd. Dessa patienter ska inte få samtidig ljusbehandling med UVB-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Fertila kvinnor

Baserat på djurstudier kan ponesimod orsaka fosterskada. På grund av risken för fostret är ponesimod kontraindicerat under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.6). Innan behandling sätts in till fertila kvinnor måste det finnas ett negativt graviditetstest (se avsnitt 4.6). Eftersom det tar cirka 1 vecka att eliminera ponesimod från kroppen ska fertila kvinnor använda effektiva preventivmedel under behandling och i 1 vecka efter att behandlingen med ponesimod har upphört.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Sällsynta fall av posterioort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats hos patienter som får en S1P-receptormodulator. Sådana händelser har inte rapporterats hos patienter behandlade med ponesimod i det kliniska studieprogrammet. Om en patient som behandlas med ponesimod emellertid utvecklar oväntade neurologiska eller psykiatriska symtom/tecken som tyder på en ökning av intrakraniellt tryck, eller accelererad neurologisk försämring (t.ex. nedsatta kognitiva funktioner, beteendeförändringar, kortikala synrubbingar eller andra neurologiska, kortikala symtom/tecken), ska läkaren omedelbart utföra en fullständig fysisk och neurologisk undersökning och överväga en MR-undersökning. Symtom på PRES är vanligtvis reversibla men kan utvecklas till ischemisk stroke eller cerebral blödning. Fördröjning av diagnos och behandling kan leda till permanenta neurologiska följder. Vid misstanke om PRES ska ponesimod sättas ut.

Återkomst av sjukdomsaktivitet efter utsättning av ponesimod

Svår sjukdomsexacerbation, inklusive uppblossning av sjukdom, har i sällsynta fall rapporterats efter utsättning av en S1P-receptormodulator. Risken för svåra sjukdomsskov ska övervägas efter utsättning av ponesimod. Patienterna ska observeras för svåra sjukdomsskov eller återkomst av hög sjukdomsaktivitet vid utsättning av ponesimod och lämplig behandling ska sättas in efter behov (se ovan).

Hjälpämnen

Laktos

Ponvory innehåller laktos (se avsnitt 2). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antineoplastiska, immunmodulerande eller immunsuppressiva läkemedel

Ponesimod har inte studerats i kombination med antineoplastiska, immunmodulerande eller immunsuppressiva läkemedel. Försiktighet ska iakttas under samtidig administrering på grund av risken för additiva immuneffekter under sådan behandling och under veckorna som följer efter administrering (se avsnitt 4.4).

Antiarytmika, QT-förlängande läkemedel, läkemedel som kan minska hjärtfrekvensen

Ponesimod har inte studerats hos patienter som tar QT-förlängande läkemedel (se avsnitt 4.4).

Betablockerare

De negativa kronotropiska effekterna av samtidig administrering av ponesimod och propranolol har undersökts i en dedikerad studie av farmakodynamik/säkerhet. Tillägg av ponesimod till propranolol vid steady-state har en additiv effekt på hjärtfrekvensen.

I en läkemedelsinteraktionsstudie administrerades upptitreringsregimen av ponesimod (se avsnitt 4.2) till försökspersoner som fick propranolol (80 mg) en gång dagligen vid steady-state. Jämfört med ponesimod ensamt ledde kombinationen med propranolol, efter den första dosen av ponesimod (2 mg), till en minskning med 12,4 slag per minut (90 % KI: -15,6 till -9,1) av genomsnittlig hjärtfrekvens per timme och vid den första dosen av ponesimod (20 mg) efter upptitrering till en minskning med 7,4 slag per minut (90 % KI: -10,9 till -3,9) av genomsnittlig hjärtfrekvens per timme. Inga signifikanta förändringar av farmakokinetiken för ponesimod eller propranolol observerades.

Vacciner

Vaccinationer kan vara mindre effektiva om de administreras under behandling med ponesimod och upp till 1 vecka efter utsättning (se avsnitt 4.4).

Användning av levande, försvagade vacciner kan innebära en infektionsrisk och ska därför undvikas under ponesimodbehandling och upp till 1 vecka efter utsättning av ponesimod (se avsnitt 4.4).

Effekt av andra läkemedel på ponesimod

Läkemedel som hämmar de huvudsakliga CYP- eller UGT-enzymerna påverkar sannolikt inte farmakokinetiken för ponesimod (se avsnitt 5.2).

Samtidig administrering av ponesimod med starka inducerare av flera av ponesimods metabolismvägar (se avsnitt 5.2) kan minska systemexponeringen av ponesimod. Det är inte känt om denna minskning är klinisk relevant.

Ponesimod är inte ett substrat för transportörerna P-gp, BCRP, OATP1B1 eller OATP1B3. Läkemedel som hämmar dessa transportörer påverkar sannolikt inte farmakokinetiken för ponesimod.

Ponesimods effekt på andra läkemedel

Ponesimod och dess metaboliter uppvisar sannolikt inte någon kliniskt relevant läkemedelsinteraktion med CYP- eller UGT-enzymerna eller transportörer (se avsnitt 5.2).

Orala preventivmedel

Samtidig administrering av ponesimod och orala hormonella preventivmedel (innehållande 1 mg noretisteron och 35 mikrog etinylestradiol) visade ingen kliniskt relevant farmakokinetisk interaktion med ponesimod. Samtidig användning av ponesimod förväntas därför inte minska effekten av hormonella preventivmedel. Inga interaktionsstudier har utförts med orala preventivmedel som innehåller andra progestogener, men en effekt av ponesimod på deras exponering förväntas inte.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Ponvory är kontraindicerat hos fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel (se avsnitt 4.3). Innan behandling med Ponvory påbörjas hos fertila kvinnor måste kvinnan uppvisa ett negativt graviditetstest, och kvinnor ska få information om den allvarliga risk läkemedlet kan utgöra för fostret och vikten av att använda effektiva preventivmedel under ponesimodbehandling. Eftersom det tar cirka 1 vecka att eliminera ponesimod från kroppen efter utsättning av behandling kan den eventuella risken för fostret kvarstå och kvinnan måste därför använda effektiva preventivmedel under denna period (se avsnitt 4.4).

Specifika åtgärder är också inkluderade i hälso- och sjukvårdspersonalens checklista. Dessa åtgärder måste implementeras innan ponesimod förskrivs till kvinnliga patienter och under behandling.

När behandling med ponesimod sätts ut för en planerad graviditet ska en eventuell återkomst av sjukdomsaktivitet beaktas (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Ponvory är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Även om det saknas data från användning av ponesimod hos gravida kvinnor har djurstudier visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Om en kvinna blir gravid, måste ponesimod omedelbart sättas ut. Medicinsk rådgivning ska ges avseende risken för skadliga effekter på fostret associerade med behandling (se avsnitt 5.3) och uppföljningsundersökningar ska utföras.

Baserat på klinisk erfarenhet från patienter som fått en annan S1P-receptormodulator är användningen associerad med en ökad risk för omfattande medfödda missbildningar.

Amning

Det är okänt om ponesimod eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En studie av lakterande råttor har indikerat att ponesimod utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ponvory ska inte användas under amning.

Fertilitet

Effekten av ponesimod på fertilitet hos människa har inte studerats. Data från prekliniska studier tyder inte på att ponesimod skulle vara förenat med en ökad risk för nedsatt fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ponvory har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är nasofaryngit (19,7 %), förhöjt alaninaminotransferas (17,9 %) och övre luftvägsinfektioner (11 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar rapporterade med ponesimod i kontrollerade kliniska prövningar och okontrollerade förlängningsstudier anges efter frekvens, med de vanligaste biverkningarna först. Frekvenser definierades enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2 Tabell över biverkningar

Klassificering av organsystem (SOC)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer	nasofaryngit, övre luftvägsinfektion	urinvägsinfektion, bronkit, influensa, rinit, luftvägsinfektion, viral luftvägsinfektion, faryngit, sinusit, virusinfektion, herpes zoster, laryngit, pneumoni	
Blodet och lymfsystemet		lymfopeni, minskat lymfocytantal	
Psykiska störningar		depression, insomni, ångest	
Centrala och perifera nervsystemet		yrsel, hypoestesi, somnolens, migrän	
Ögon		makulaödem	
Öron och balansorgan		vertigo	
Hjärtat			bradykardi
Blodkärl		hypertoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		dyspné, hosta	
Magtarmkanalen		dyspepsi	muntorrhet
Muskuloskeletala systemet och bindväv		ryggvärk, artralgi, extremitetssmärta, distorsion av ligament	ledsvullnad
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		trötthet, feber, perifert ödem, obehag i bröstet	
Undersökningar	förhöjt alaninaminotransferas	förhöjt aspartataminotransferas, hyperkolesterolemi, förhöjda leverenzym, förhöjt C-reaktivt protein, förhöjda transaminaser, förhöjt blodkolesterol	hyperkalemi

Beskrivning av utvalda biverkningar

Bradyarytmi

I fas 3-studien OPTIMUM (se avsnitt 5.1) uppkom bradykardi vid insättning av behandling (sinusbradykardi/hjärtfrekvens under 50 slag per minut på EKG dag 1) hos 5,8 % av patienterna som behandlades med ponesimod jämfört med 1,6 % av patienterna som behandlades med teriflunomid 14 mg. Patienter som upplevde bradykardi var i allmänhet asymtomatiska. Bradykardi försvann hos samtliga patienter utan intervention och krävde inte utsättning av ponesimod. Dag 1 uppvisade 3 patienter asymtomatisk hjärtfrekvens under eller lika med 40 slag per minut, efter dosering med ponesimod. Samtliga 3 patienter hade hjärtfrekvens under 55 slag per minut vid baseline.

Insättning av ponesimodbehandling har associerats med en övergående fördröjning av AV-överledning som följer ett tidsmässigt mönster liknande minskningen av hjärtfrekvens som observerats under dositeringsfasen. Fördröjning av AV-överledning manifesteras som AV-block av första graden (förlängt PR-intervall på EKG), vilket uppstod hos 3,4 % av patienterna behandlade med ponesimod och hos 1,2 % av patienterna som fick teriflunomid 14 mg i OPTIMUM-studien. Inget AV-block av andra graden, Mobitz typ I (Wenckebach), observerades i OPTIMUM. Avvikande överledningar var vanligtvis övergående och asymtomatiska och försvann inom 24 timmar utan intervention och utan utsättning av ponesimodbehandling.

Infektioner

I fas 3-studien OPTIMUM (se avsnitt 5.1) var den totala frekvensen infektioner jämförbar mellan patienter behandlade med ponesimod och de som fick teriflunomid 14 mg (54,2 % respektive 52,1 %). Nasofaryngit och virusinfektioner var vanligare hos patienter behandlade med ponesimod. Allvarliga eller svåra infektioner uppstod hos 1,6 % av de patienter som behandlades med ponesimod jämfört med 0,9 % av patienterna som fick teriflunomid 14 mg.

I OPTIMUM skilde sig inte frekvensen av herpesinfektioner mellan ponesimodbehandlade patienter och de som fick teriflunomid 14 mg (4,8 %).

Minskning av antal lymfocyter i blodet

I OPTIMUM uppvisade 3,2 % av patienterna behandlade med ponesimod jämfört med ingen av patienterna som fick teriflunomid 14 mg ett lymfocytantal under $0,2 \times 10^9/l$ med värden som generellt återgick till över $0,2 \times 10^9/l$ när de kvarstod på ponesimodbehandling.

Makulaödem

I OPTIMUM rapporterades makulaödem hos 1,1 % av patienterna behandlade med ponesimod jämfört med ingen av patienterna som fick teriflunomid 14 mg.

Förhöjda leverenzymmer

I OPTIMUM-studien ökade ALAT till tre respektive fem gånger den övre normalgränsen (ULN) hos 17,3 % respektive 4,6 % av patienterna behandlade med ponesimod jämfört med 8,3 % respektive 2,5 % av patienterna som fick teriflunomid 14 mg. ALAT ökade till åtta gånger ULN hos 0,7 % av patienterna behandlade med ponesimod jämfört med 2,1 % av patienterna som fick teriflunomid 14 mg. Majoriteten av förhöjningarna uppkom inom 6 eller 12 månader efter behandlingsstart. ALAT-nivåerna återgick till det normala efter utsättning av ponesimod. De flesta fall av förhöjt ALAT $\geq 3 \times ULN$ försvann vid fortsatt behandling med ponesimod, och kvarvarande fall försvann vid utsättning av behandling. I kliniska studier sattes ponesimod ut om förhöjningen översteg en 3-faldig ökning och patienten visade symtom relaterade till nedsatt leverfunktion.

Krampanfall

I OPTIMUM rapporterades krampanfall hos 1,4 % av patienterna behandlade med ponesimod jämfört med 0,2 % av patienterna som fick teriflunomid 14 mg. Det är okänt om dessa händelser var relaterade till effekterna av MS, till ponesimod, eller till en kombination av båda.

Effekter på andningsvägar

Dosberoende sänkningar av forcerad utandningsvolym under 1 sekund (FEV₁) observerades hos patienter behandlade med ponesimod (se avsnitt 4.4). I OPTIMUM hade en högre andel ponesimodbehandlade patienter (19,4 %) en sänkning på mer än 20 % av förväntat FEV₁ från baseline jämfört med 10,6 % av patienterna som fick teriflunomid 14 mg. Sänkningen från baseline i procent av förväntad FEV₁ efter 2 år var 8,3 % hos patienter behandlade med ponesimod jämfört med 4,4 % hos patienter som fick teriflunomid 14 mg. Förändringarna i FEV₁ and DL_{CO} tycks delvis vara reversibla efter utsättning av behandling. I OPTIMUM-studien sattes ponesimod ut hos 7 patienter på grund av biverkningar i lungorna (dyspné). Ponesimod har testats hos MS-patienter med lätt till måttlig astma eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom. Förändringarna i FEV₁ var liknande i denna undergrupp jämfört med patienter utan lungsjukdomar vid baseline.

Ökat blodtryck

I OPTIMUM hade patienter behandlade med ponesimod en genomsnittlig ökning på 2,9 mmHg i systoliskt blodtryck och 2,8 mmHg i diastoliskt blodtryck jämfört med 2,8 mmHg respektive 3,1 mmHg hos patienter som fick teriflunomid 14 mg. En ökning av blodtrycket med ponesimod noterades först efter cirka 1 månad efter insättning av behandling och denna kvarstod vid fortsatt behandling. Blodtrycksvärden efter utsättning av ponesimodbehandling tyder på reversibilitet. Hypertoni rapporterades som en biverkning hos 10,1 % av ponesimodbehandlade patienter och hos 9,0 % av patienterna som fick teriflunomid 14 mg.

Kutana neoplasier

I OPTIMUM rapporterades ett fall av malignt melanom och två fall av basalcancers (0,4 %) i gruppen som behandlades med ponesimod jämfört med ett fall av basalcancers (0,2 %) hos patienterna som fick teriflunomid 14 mg. En ökad risk för kutana maligniteter har rapporterats i samband med en annan S1P-receptormodulator.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i **Bilaga V**.

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Hos patienter som har fått en överdos av ponesimod, särskilt vid insättning/återsättning av behandling, är det viktigt att observera tecken och symtom på bradykardi samt AV-överledningsblock, vilket kan inkludera nattlig övervakning. Regelbundna mätningar av pulsfrekvens och blodtryck krävs och EKG ska genomföras (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot ponesimod. Varken dialys eller plasmautbyte skulle leda till en betydelsefull eliminering av ponesimod från kroppen. Den minskning av hjärtfrekvens som ponesimod inducerar kan reverseras med atropin.

I händelse av överdosering ska ponesimod sättas ut och allmän stödjande behandling ges tills dess att klinisk toxicitet har minskat eller försvunnit. Giftinformationscentralen bör kontaktas för de senaste rekommendationerna för behandling av överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA50

Verkningsmekanism

Ponesimod är en sfingosin 1-fosfat (S1P)-receptor 1 modulator. Ponesimod binder med hög affinitet till S1P-receptor 1 lokaliserad på lymfocyter.

Ponesimod blockerar lymfocyternas kapacitet att lämna lymfkörtlarna och minskar antalet lymfocyter i perifert blod. Den mekanism med vilken ponesimod utövar sina terapeutiska effekter vid multipel skleros kan involvera minskad migrering av lymfocyter till centrala nervsystemet.

Farmakodynamisk effekt

Immunsystem

Hos friska frivilliga inducerar ponesimod en dosberoende minskning av lymfocytantal i perifert blod från en engångsdos på 5 mg och uppåt, med den största minskningen observerad 6 timmar efter dos, orsakad av reversibel sekvestrering av lymfocyter i lymfatisk vävnad. Efter 7 dagliga doser på 20 mg var den största minskningen av absolut genomsnittligt lymfocytantal 26 % jämfört med baseline (650 celler/ μ l), vilket observerades 6 timmar efter administrering. Perifera B-celler [CD19+], T-celler [CD3+], T-hjälparceller [CD3+CD4+] och undergrupper av cytotoxiska T-celler [CD3+CD8+] i blodet påverkas samtliga, medan NK-celler inte påverkades. T-hjälparceller påverkades mer av ponesimod än cytotoxiska T-celler.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering indikerar att lymfocytantal återgick till det normala intervallet hos >90 % av de friska försökspersonerna inom 1 vecka efter utsättning av behandling. I kliniska studieprogrammet återgick trombocytantal i perifert blod till det normala intervallet inom 1 vecka efter utsättning av ponesimod.

I OPTIMUM-studien återgick lymfocytantal till normalvärdet hos 94 % av patienterna och till över $0,8 \times 10^9$ celler/l hos 99 % av patienterna efter det första planerade uppföljningsbesöket (dag 15) efter utsättning av ponesimodbehandling.

Hjärtfrekvens och hjärtrytm

Ponesimod orsakade en övergående dosberoende minskning av hjärtfrekvens och fördröjning av AV-överledning vid insättning av behandling (se avsnitt 4.4). Minskningen av hjärtfrekvens nådde en plåtå vid doser som var större eller lika med 40 mg, och bradyarytmihändelser (AV-block) detekterades med en högre incidens under ponesimodbehandling jämfört med placebo. Effekten startar inom den första timmen efter dosering och når maximal effekt 2-4 timmar efter dosering och hjärtfrekvensen återgår generellt till värdena före dosering 4-5 timmar efter dosering dag 1. Effekten minskar vid upprepade administrering, vilket tyder på tolerans.

Med den successiva upptitreringen av ponesimod blir minskningen av hjärtfrekvens mindre markant och inget andra gradens AV-block, av Mobitz typ II eller högre, observerades.

Ponesimod-inducerad sänkning av hjärtfrekvens kan reverseras med atropin.

Effekter på QT/QTc-intervall och hjärtelektrofysiologi

I en omfattande QT-studie av supratherapeutiska doser på 40 mg och 100 mg (2 respektive 5 gånger den rekommenderade underhållsdosen) av ponesimod vid steady-state, resulterade ponesimodbehandling i en lätt förlängning av individuellt korrigerat QT (QTcI)-intervall, med den övre gränsen av 90 % tväsidigt konfidensintervall (KI) vid 11,3 ms (40 mg) och 14,0 ms (100 mg). Ingen konsekvent signal på ökad incidens av QTcI-outliers associerades med ponesimodbehandling,

varken som absoluta värden eller förändring från baseline. Baserat på förhållandet mellan koncentration och effekt förväntas ingen kliniskt relevant effekt på QTc-intervall vid den terapeutiska dosen 20 mg (se avsnitt 4.4).

Lungfunktion

Dosberoende minskning av absolut forcerad utandningsvolym under 1 sekund observerades hos patienter behandlade med ponesimod och var större än hos försökspersoner som fick placebo (se avsnitt 4.8).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av ponesimod utvärderades i fas 3-studien OPTIMUM, en multicenter, randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad superioritetsstudie med parallella grupper hos patienter med skovvis förlöpande MS (RMS), behandlade under 108 veckor. Studien inkluderade patienter med en skovvis förlöpande MS från debut (RRMS eller SPMS med överlagrade skov) och mellan 0 och 5,5 poäng på EDSS (Expanded Disability Status Scale) och som har upplevt minst ett skov under det föregående året, eller två skov under de föregående två åren, eller som har minst en gadoliniumförstärkande (Gd⁺)-lesion på MR av hjärnan under de föregående 6 månaderna eller vid baseline.

Patienterna randomiserades till antingen en daglig dos av ponesimod eller teriflunomid 14 mg, med en inledande 14 dagars dostitrering (se avsnitt 4.2). Neurologiska bedömningar utfördes var 12:e vecka samt vid tidpunkten för ett misstänkt skov. MR av hjärnan utfördes vid baseline och vid vecka 60 och 108.

Studiens primära resultatmått var årlig skovfrekvens (ARR) från baseline till avslutad studie (EOS). Den förspecificerade hierarkiska testningssekvensen ("fallback") inkluderade det primära resultatmättet och de sekundära resultatmått: CUAL ("cumulative number of combined unique active lesions", definierat som nya Gd⁺ T1-lesioner plus nya eller förstörade T2-lesioner [utan dubbelräkning av lesioner]) från baseline till vecka 108; tid till 12 veckors bekräftad CDA ("confirmed disability accumulation") från baseline till EOS; och tid till 24 veckors CDA från baseline till EOS. Vid 12 veckor definierades CDA som en ökning på minst 1,5 på EDSS för försökspersoner med EDSS-poäng vid baseline på 0 eller en ökning på minst 1,0 på EDSS för försökspersoner med EDSS-poäng vid baseline på 1,0 till 5,0, eller en ökning på minst 0,5 på EDSS för försökspersoner med EDSS-poäng $\geq 5,5$ vid baseline, vilket bekräftades efter 12 veckor.

I OPTIMUM randomiserades 1 133 patienter till antingen ponesimod (N=567) eller teriflunomid 14 mg (N=566); 86,4 % av patienterna behandlade med ponesimod och 87,5 % av patienterna behandlade med teriflunomid 14 mg avslutade studien enligt protokoll. Demografi och sjukdomsegenskaper vid baseline var balanserade mellan behandlingsgrupperna. Vid baseline var patienternas genomsnittsålder 37 år (standardavvikelse 8,74), 97 % var vita och 65 % var kvinnor. Genomsnittlig sjukdomsduration var 7,6 år, genomsnittligt antal skov under det föregående året var 1,3 och genomsnittlig EDSS-poäng var 2,6; 57 % av patienterna hade inte fått några tidigare sjukdomsmodifierande behandlingar (DMT) för MS. Vid baseline hade 40 % av patienterna behandlade med ponesimod en eller flera Gd⁺ T1-lesioner på MR av hjärnan (genomsnitt 1,9).

Resultaten presenteras i tabell 3. Analys av patientpopulationer med olika sjukdomsaktivitet vid baseline, inklusive aktiv och mycket aktiv sjukdom, visade att effekten av ponesimod på primära och sekundära resultatmått överensstämde med den sammanlagda studiepopulationen.

Tabell 3 Effektergebnat i OPTIMUM-studien

	Ponesimod 20 mg	Teriflunomid 14 mg
Kliniskt resultatmått	N=567	N=566
Primärt resultatmått		
Genomsnittlig årlig skovfrekvens ^a	0,202	0,290
Relativ frekvensreduktion	30,5 % (p=0,0003)* (95 % CLs: 15,2 %, 43,0 %)	

Patienter med minst ett bekräftat skov	29,3%	39,4%
Sekundära resultatmått		
CDA (Confirmed Disability Accumulation) ^b	N=567	N=566
Patienter ^b med 12 veckors CDA	10,8%	13,2%
Relativ riskreduktion ^c	17 % (p=0,2939) (95 % CLs: -18 %, 42 %)	
Patienter ^b med 24 veckors CDA	8,7%	10,5%
Relativ riskreduktion ^c	16 % (p=0,3720) (95 % CLs: -24 %, 43 %)	
Resultatmått för MR		
CUALs (Cumulative number of Combined Unique Active Lesions)	N=539	N=536
Genomsnittligt antal CUALs per år ^d	1,41	3,16
Relativ reduktion	56 % (p<0,0001)* (95 % CLs: 45,8 %, 63,6 %)	

Alla analyser är baserade på FAS ("full analysis set"), vilket inkluderar alla randomiserade patienter. "N" avser antalet patienter inkluderade i var och en av analyserna av resultatmått, per behandlingsgrupp.

^a Definierat som bekräftade skov per år till studieavslut (negativ binomial regressionsmodell med stratifieringsvariabler (EDSS ≤3,5 mot EDSS >3,5; DMT under de senaste 2 åren före randomisering [ja/nej]) och antal skov under året för studiedeltagande (<=1, >=2) som kovariat)

^b Baserat på tid till de första 12 veckornas/24 veckornas CDA-händelse till studieavslut (Kaplan-Meier-estimat vid vecka 108)

^c Definierat som tiden till 12 veckors/24 veckors CDA från baseline till studieavslut (stratifierad Cox proportionell riskmodell, p-värde baserat på stratifierat log-rank-test). Två förplanerade indirekta jämförelsemetoder visade båda en konsekvent kliniskt betydande effekt av ponesimod jämfört med placebo på tid till första 12 veckors CDA, MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison) visade att ponesimod minskade 12 veckors CDA med 40 % jämfört med placebo (riskkvot: 0,60 [95 % KI: 0,34, 1,05]) och MBMA (Model-Based Meta-Analysis) visade att ponesimod minskade risken för 12 veckors CDA med 39 % jämfört med placebo (riskkvot: 0,61 [95 % KI: 0,47, 0,80])

^d Definierat som nya Gd+ T1-lesioner plus nya eller förstörade T2-lesioner [utan dubbelräkning av lesioner] per år från baseline till vecka 108 (negativ binomial regressionsmodell med stratifieringsfaktorer och Gd+ T1-lesioner (förekomst/avsaknad) vid baseline som kovariat)

* statistiskt signifikant enligt den fördefinierade strategin för multiplicitetstestning, CLs: Konfidensgränser

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Ponvory för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av multipel skleros (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för ponesimod är likartad hos friska försökspersoner som hos försökspersoner med multipel skleros.

Farmakokinetikprofilen för ponesimod visade en "låg till måttlig" variation mellan försökspersoner på cirka 6 %-33 % och "låg" variation mellan försökspersoner på cirka 12 %-20 %.

Absorption

Det tar cirka 2-4 timmar innan ponesimod når maximal plasmakoncentration. Den absoluta orala biotillgängligheten vid en dos på 10 mg är 83,8 %.

Effekt av mat

Mat har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för ponesimod och ponesimod kan således tas med eller utan mat.

Distribution

Efter intravenös administrering till friska försökspersoner var distributionsvolymen för ponesimod vid steady-state 160 l.

Ponesimod är i hög grad bundet till plasmaproteiner (>99 %) och distribueras i huvudsak (78,5 %) i plasmafraktionen av helblod. Djurstudier visar att ponesimod snabbt passerar blod-hjärnbarriären.

Metabolism

Ponesimod metaboliseras i hög grad före utsöndring hos människa, även om oförändrat ponesimod var den huvudsakliga cirkulerande komponenten i plasma. Två inaktiva cirkulerande metaboliter, M12 och M13, har också identifierats i plasma hos människa. M13 är cirka 20 % och M12 är 6 % av total läkemedelsrelaterad exponering. Båda metaboliterna är inaktiva vid S1P-receptorer vid koncentrationer som uppnås med terapeutiska doser av ponesimod.

In vitro-studier med humana leverpreparationer indikerar att metabolism av ponesimod uppkommer genom flera separata enzymssystem, inklusive flera CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A och CYP4F12), UGT (i huvudsak UGT1A1 och UGT2B7) och icke-CYP450 oxidativa enzymer, utan omfattande bidrag från något enskilt enzym.

In vitro-undersökningar indikerar att ponesimod och dess metabolit M13 vid den terapeutiska dosen 20 mg en gång dagligen inte visar någon kliniskt relevant potential för läkemedelsinteraktion för CYP- eller UGT-enzym eller transportörer.

Eliminering

Efter en intravenös engångsadministrering är total clearance av ponesimod 3,8 l/timme. Halveringstiden i elimineringsfasen efter oral administrering är cirka 33 timmar.

Efter en oral engångsadministrering av ¹⁴C-ponesimod återfanns 57 % till 80 % av dosen i feces (16 % som oförändrat ponesimod) och 10 % till 18 % i urin (inget oförändrat ponesimod).

Linjäritet

Efter oral dosering av ponesimod ökade C_{max} och AUC ungefär dosproportionellt i det studerade dosintervallet (1-75 mg). Steady-state-nivåer är cirka 2,0 till 2,6 gånger högre än med en engångsdos och uppnås efter 4 dagars administrering av underhållsdosen av ponesimod.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos vuxna försökspersoner med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (beräknad kreatininclearance (CrCl) fastställd med Cockcroft-Gault mellan 30-59 ml/min för måttligt och <30 ml/min för gravt) sågs inga signifikanta förändringar av C_{max} och AUC för ponesimod jämfört försökspersoner med normal njurfunktion (CrCl>90 ml/min). Effekten av dialys på ponesimods farmakokinetik har inte studerats. På grund av ponesimods höga plasmaproteinbindning (över 99 %) förväntas inte dialys förändra den totala och obundna ponesimodkoncentrationen och baserat på detta förväntas inte behov av dosjustering.

Nedsatt leverfunktion

Hos vuxna försökspersoner utan MS med lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A, B respektive C, N=8 för varje kategori), ökade ponesimods AUC_{0-∞} med 1,3, 2,0 respektive 3,1 gånger jämfört med friska försökspersoner. Baserat på den populationsfarmakokinetiska bedömningen i en större grupp försökspersoner (N=1 245), inklusive 55 försökspersoner med MS med lätt nedsatt leverfunktion (klassificerad enligt kriterierna från National Cancer Institute - Organ

Dysfunction Working Group), uppskattades en 1,1-faldig ökning av $AUC_{0-\infty}$ för ponesimod jämfört med försökspersoner med normal leverfunktion.

Ponesimod är kontraindicerat hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion eftersom risken för biverkningar kan vara högre.

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A).

Ålder

Resultaten från en populationsfarmakokinetisk analys indikerade att ålder (intervall: 17 till 65 år) inte signifikant påverkar farmakokinetiken för ponesimod. Ponesimod har inte undersökts hos den äldre populationen (> 65 år).

Kön

Kön har ingen kliniskt signifikant påverkan på farmakokinetiken för ponesimod.

Etnicitet

Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska skillnader observerades mellan japanska och kaukasiska eller svarta och vita försökspersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I lungorna observerades övergående adaptiv lunghistiocytos och ökad lungvikt hos mus, råtta och hund efter 4 veckors administrering av ponesimod, men sågs inte längre eller var mindre uttalade efter 13 till 52 veckors administrering. NOAEL (no-observed-adverse-effect levels) för lungfynd identifierades i 4 veckors toxicitetsstudier på råtta och hund och associerades med värden för C_{max} och AUC_{0-24} som var lika eller lägre jämfört med human systemisk exponering efter rekommenderad human dos (RHD) på 20 mg/dag.

Hos hund var de arteriella lesioner som observerades i hjärtat sekundära till hemodynamiska förändringar. Hunden är känd för att vara särskilt känslig för hemodynamiska förändringar i hjärtat och den associerade toxiciteten kan vara artspecifik och inte prediktiv för en risk hos människa. Vid jämförelse med human systemisk exponering vid RHD på 20 mg/dag var NOAEL hos hunden 4,3 och 6,2 gånger den humana systemiska exponeringen baserat på AUC_{0-24} respektive C_{max} .

Gentoxicitet och karcinogenicitet

Ponesimod visade ingen gentoxisk potential *in vitro* och *in vivo*.

Orala karcinogenicitetsstudier av ponesimod utfördes på mus och råtta i upp till 2 år. Hos råtta observerades inga neoplastiska lesioner upp till den högsta testade dosen, motsvarande en exponering för ponesimod i plasma (AUC) som är 18,7 gånger den hos människa vid RHD på 20 mg. Hos mus ökade ponesimod den kombinerade totala incidensen av hemangiosarkom och hemangiom i alla behandlade hanar och i honor vid höga doser. Den lägsta testade dosen hos honor är NOEL (no-observed-effect-level) för karcinogenes, och AUC_{0-24} är 2,4 gånger den humana systemiska exponeringen vid RHD på 20 mg.

Fertilitet och reproduktionstoxicitet

Ponesimod hade ingen effekt på fertilitet hos han- och honråttor vid plasmaexponeringar (AUC) upp till cirka 18 och 31 gånger (för hanar respektive honor) den hos människa vid RHD på 20 mg/dag.

När ponesimod administrerades oralt till dräktiga råttor under organogenesen var embryofetal överlevnad, tillväxt och morfologisk utveckling kraftigt hämmad. Teratogena effekter med omfattande skeletala och visceral missbildningar observerades. När ponesimod administrerades oralt till dräktiga kaniner under organogenesen noterades en liten ökning av postimplantationsförluster och fetala fynd

(viscerala och skeletala). Plasmaexponering (AUC) i råtta och kanin vid NOAEL (1 mg/kg/dag i båda arterna) är mindre än den hos människa vid RHD på 20 mg/dag.

När ponesimod administrerades oralt till honrättor under dräktighet och laktation observerades minskad överlevnad hos avkomman, minskad kroppsviktökning samt fördröjd sexuell mognad hos avkomman vid den högsta testade dosen. Fertilitet hos F1-honor var nedsatt. AUC₀₋₂₄ vid NOAEL på 10 mg/kg/dag är 1,2 till 1.5 gånger den hos människa vid RHD på 20 mg/dag. Ponesimod fanns i plasma hos F1-avkommor, vilket tyder på exponering via mjölken från den lakterande modern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon K30
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Natriumlaurilsulfat

Tablettdragering

Hypromellos
Laktosmonohydrat
Makrogol
Titandioxid
Triacetin

Ponvory 3 mg filmdragerade tabletter

Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Ponvory 4 mg filmdragerade tabletter

Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

Ponvory 5 mg filmdragerade tabletter

Svart järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Ponvory 7 mg filmdragerade tabletter

Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Ponvory 8 mg filmdragerade tabletter

Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

Ponvory 9 mg filmdragerade tabletter

Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Ponvory 10 mg filmdragerade tabletter
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/alu-blister med torkmedel bestående av en laminerad kallformad aluminiumfolie med integrerat torkmedel och en laminerad genomtrycksfolie av aluminium som lock.

Insättningsförpackning

Varje förpackning med 14 filmdragerade tabletter för 2 veckors behandling innehåller:

2 filmdragerade tabletter à 2 mg
2 filmdragerade tabletter à 3 mg
2 filmdragerade tabletter à 4 mg
1 filmdragerad tablett à 5 mg
1 filmdragerad tablett à 6 mg
1 filmdragerad tablett à 7 mg
1 filmdragerad tablett à 8 mg
1 filmdragerad tablett à 9 mg
3 filmdragerade tabletter à 10 mg

Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter (underhållsförpackning)

Förpackning med 28 filmdragerade tabletter eller multiförpackning innehållande 84 (3 förpackningar med 28) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1550/001

EU/1/21/1550/002

EU/1/21/1550/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 maj 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

BILAGA II

- A. TILLVERKARE ANSVARIG FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE ANSVARIG FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Före lanseringen av Ponvory i varje medlemsstat ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om innehållet och formatet på utbildningsprogrammet, inklusive kommunikationsmedier, distributionssätt och andra aspekter av programmet med nationell behörig myndighet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i varje medlemsstat där Ponvory marknadsförs säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som avser att förskriva Ponvory får det informationsmaterial som är avsett för hälso- och sjukvårdspersonal och som innehåller följande:

- Information om var man hittar den senast produktresumén för Ponvory
- Checklista för hälso- och sjukvårdspersonal
- Guide för patient/vårdgivare
- Påminnelsekort till patient avseende graviditet

Checklista för hälso- och sjukvårdspersonal

Utbildningsmaterialet till hälso- och sjukvårdspersonalen ska innehålla följande huvudpunkter:

- Dosisupptrappning vid insättning av behandling
 - Påbörja behandling dag 1 med en tablett à 2 mg oralt en gång dagligen och fortsätt med det 14 dagars titreringschema som beskrivs i nedanstående tabell:

Titreringsdag	Daglig dos
Dag 1 och 2	2 mg
Dag 3 och 4	3 mg
Dag 5 och 6	4 mg
Dag 7	5 mg
Dag 8	6 mg
Dag 9	7 mg
Dag 10	8 mg
Dag 11	9 mg
Dag 12, 13 och 14	10 mg

Efter att dostitreringen är avslutad är den rekommenderade underhållsdosen av Ponvory en tablett à 20 mg oralt en gång dagligen.

- Återinsättning av behandling med Ponvory efter avbrott under dostitrering eller underhållsfas:
 - Om färre än 4 doser i följd glöms bort, återuppta behandling med den första glömda dosen.
 - Om fler än 4 doser i följd glöms bort, återinsätt behandling från dag 1 (2 mg) i titreringsregimen (ny insättningsförpackning).
- Samma övervakning som av den första dosen vid insättning av behandling rekommenderas om 4 eller fler doser av Ponvory i följd glöms bort under titrerings- eller underhållsfasen.
- Obligatoriska krav innan behandling sätts in:

Före den första dosen Ponvory

- Ta ett elektrokardiogram (EKG) för att fastställa om övervakning av den första dosen krävs. Hos patienter med vissa befintliga sjukdomar rekommenderas en övervakning av första dosen (se nedan).
- Granska resultatet av ett fullständigt blodstatus med differentialräkning (inklusive lymfocytantal) som erhållits senast 6 månader före insättning av behandling eller efter utsättning av tidigare behandling.
- Ta ett leverfunktionstest (transaminaser, bilirubin) senast 6 månader före insättning av behandling.
- Gör en bedömning av ögonbotten, inklusive makula, innan behandling sätts in. Behandling med Ponvory ska inte sättas in hos patienter med makulaödem förrän ödemet har försvunnit.
- Ett negativt graviditetstest måste finnas innan behandling sätts in hos fertila kvinnor.
- Ta ett antikroppstest mot varicella zoster-virus hos patienter utan en anamnes på vattkoppor som är bekräftad av hälso- och sjukvårdspersonal eller utan dokumenterad komplett vaccination mot varicella zoster-virus. Om negativt, rekommenderas vaccination mot varicella zoster-virus minst 4 veckor före insättning av behandling med Ponvory för att vaccinationen ska nå fullgod effekt.
- Insättning av behandling med Ponvory ska skjutas upp hos patienter med en svår aktiv infektion tills dess att infektionen försvunnit.
- Granska aktuella eller tidigare läkemedel. Om patienten tar antineoplastiska, immunsuppressiva eller immunmodulerande läkemedel, eller om det finns en anamnes på

tidigare användning av dessa läkemedel, överväg eventuella, oavsiktliga additiva effekter på immunsystemet innan behandling sätts in.

- Fastställ om patienten tar läkemedel som kan minska hjärtfrekvensen eller atrioventrikulär (AV) överledning.

Övervakning av första dosen

- Rekommenderas för patienter med sinusbradykardi (hjärtfrekvens <55 slag per minut), första eller andra gradens AV-block (Mobitz typ I) eller anamnes på hjärtinfarkt eller hjärtsvikt som uppkommit mer än 6 månader före insättning av behandling och vars tillstånd är stabilt.
 - Övervaka patienterna för tecken och symtom på bradykardi under 4 timmar efter den första dosen genom att mäta puls och blodtryck minst en gång i timmen.
 - Ett EKG ska tas på dessa patienter i slutet av observationsperioden på 4 timmar.
 - Utöka övervakningen tills fynden har försvunnit om:
 - Hjärtfrekvensen 4 timmar efter dosering är <45 slag per minut
 - Hjärtfrekvensen 4 timmar efter dosering är vid det lägsta värdet efter dosering, eller
 - EKG 4 timmar efter dosering visar nytt AV-block av andra graden eller högre.
 - Om farmakologisk behandling krävs, fortsätt övervakningen under natten och upprepa 4 timmars övervakning efter den andra dosen.
- Råd från kardiolog ska inhämtas innan Ponvory sätts in hos följande patienter för att fastställa total nytta-risk och den mest lämpliga övervakningsstrategin:
 - Patienter med signifikant QT-förlängning (QTc >500 msec) eller som redan behandlas med QT-förlängande läkemedel med kända arytmogena egenskaper (risk för torsades de pointes).
 - Patienter med förmaksfladder/flimmer eller arytmier som behandlas med antiarytmika av klass Ia (t.ex. kinidin, prokainamid) eller klass III (t.ex. amiodaron, sotalol).
 - Patienter med instabil ischemisk hjärtsjukdom, dekompenenserad hjärtsvikt som uppkommit mer än 6 månader före insättning av behandling, anamnes på hjärtstillestånd, cerebrovaskulär sjukdom (TIA, stroke som uppkommit mer än 6 månader före insättning av behandling) och okontrollerad hypertoni. Eftersom signifikant bradykardi kan tolereras dåligt hos dessa patienter rekommenderas inte behandling.
 - Patienter med en anamnes på Mobitz typ II andra gradens AV-block eller AV-block av högre grad, sjuk sinusknuta (sick-sinus syndrome) eller sinoatrialt hjärtblock.
 - Patienter med en anamnes på återkommande synkope eller symtomatisk bradykardi.
 - Patienter som får samtidig behandling med läkemedel som minskar hjärtfrekvensen (t.ex. betablockerare, icke-dihydropyridin kalciumkanalblockerare [diltiazem och verapamil] och andra läkemedel som kan minska hjärtfrekvensen, såsom digoxin); överväg behovet av att byta till läkemedel som inte minskar hjärtfrekvensen. Samtidig användning av dessa läkemedel under insättning av Ponvory kan vara associerad med svår bradykardi och hjärtblock.
 - Ponvory är kontraindicerat hos följande patienter:
 - Patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
 - Patienter med immunbristsyndrom.
 - Patienter som under den senaste 6 månaderna har haft hjärtinfarkt, instabil angina, stroke, TIA, dekompenenserad hjärtsvikt som kräver sjukhusinläggning, eller hjärtsvikt av klass III eller IV enligt NYHA (New York Heart Association).
 - Patienter som har andra gradens Mobitz typ II atrioventrikulärt (AV) block, tredje gradens AV block, eller sjuk sinusknuta (sick-sinus syndrome), om inte patienten har en fungerande pacemaker.
 - Patienter med svåra aktiva infektioner och patienter med aktiva kroniska infektioner.
 - Patienter med aktiva maligniteter.

- Patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B respektive C).
- Kvinnor som är gravida eller fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel.
- Ponvory minskar lymfocytantalet i perifert blod. Resultat av ett fullständigt blodstatus (inklusive lymfocytantal) som erhållits senast 6 månader före insättning av behandling eller efter utsättning av tidigare behandling ska granskas hos alla patienter innan behandling sätts in. Bedömning av fullständigt blodstatus rekommenderas också regelbundet under behandling. Om bekräftat absolut lymfocytantal $<0,2 \times 10^9/l$ ska Ponvory sättas ut tills nivåerna når $>0,8 \times 10^9/l$ då återinsättning av Ponvory kan övervägas.
- Ponvory har en immunsuppressiv effekt som predisponerar patienterna för infektioner, inklusive opportunistiska infektioner som kan vara dödliga, och kan öka risken för att utveckla maligniteter, framför allt i huden. Patienterna ska övervakas noggrant, särskilt de med samtidiga sjukdomar eller kända riskfaktorer, såsom tidigare immunsuppressiv behandling. Utsättning av behandling hos patienter med ökad infektionsrisk eller maligniteter ska beaktas från fall-till-fall.
 - Skjut upp insättning av behandling med Ponvory hos patienter med en svår aktiv infektion tills den har försvunnit. Utsättning av behandling under en allvarlig infektion ska övervägas. Antineoplastiska, immunhämmande och immunmodulerande läkemedel ska samadministreras med försiktighet på grund av risken för additiva effekter på immunsystemet, även för patienter med tidigare användning i anamnesen. Av samma skäl ska ett beslut om långvarig samtidig behandling med kortikosteroider tas efter noggrant övervägande och halveringstiden och verkningsmekanismen hos läkemedel med förlängda immunologiska effekter ska tas i beaktande vid byte från dessa läkemedel.
 - Vaksamhet på hudmaligniteter rekommenderas. Varna patienterna för exponering för solljus och UV-ljus utan skydd. Patienterna ska inte få samtidig ljusbehandling med ultraviolett (UVB) strålning eller psoralen och ultraviolett A (PUVA) fotokemoterapi. Patienter med befintliga hudsjukdomar och patienter med nya eller förändrade hudlesioner ska remitteras till en dermatolog för att fastställa lämplig övervakning.
- Patienterna ska instrueras att omedelbart rapportera tecken och symtom på infektioner till förskrivande läkare under behandling och upp till 1 vecka efter sista dosen Ponvory. Läkare ska också vara vaksamma på tecken och symtom på infektion.
 - Vid misstanke om kryptokockmeningit (CM) ska behandling med Ponvory skjutas upp tills kryptokockinfektion har uteslutits. Om CM diagnostiseras ska lämplig behandling sättas in.

Fall av dödlig kryptokockmeningit och disseminerade kryptokockinfektioner har rapporterats hos patienter behandlade med andra sfingosin 1-fosfat (S1P)-receptormodulatorer.

- Läkare ska vara vaksamma på kliniska tecken och symtom eller MR-fynd som tyder på progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), en opportunistisk virusinfektion i hjärnan som orsakas av John Cunningham polyomavirus (JC-virus). Vid misstanke om PML ska behandling med Ponvory skjutas upp tills PML har uteslutits. Om PML bekräftas ska behandling med Ponvory sättas ut.

Fall av PML har rapporterats hos patienter behandlade med andra S1P-modulatorer och andra behandlingar mot multipel skleros (MS).

- Användning av levande, försvagade vacciner kan innebära en infektionsrisk och ska således undvikas under behandling med Ponvory och upp till 1 vecka efter utsättning av behandling. Om immunisering med ett levande, försvagat vaccin krävs, ska behandling med Ponvory pausas från 1 vecka före till 4 veckor efter en planerad vaccination.

- En oftalmologisk bedömning av ögonbotten, inklusive makula, rekommenderas hos alla patienter:
 - Före insättning av behandling med Ponvory.
 - När som helst under behandling med Ponvory om en patient rapporterar någon synförändring. Behandling med Ponvory ska inte sättas in hos patienter med makulaödem förrän ödemet har försvunnit. Patienter med synsymtom på makulaödem ska utvärderas och, om makulaödem bekräftas, ska behandling med Ponvory sättas ut. Efter att makulaödemet försvunnit ska den eventuella nyttan och risken med Ponvory övervägas innan återinsättning av behandling.
 - Patienter med en anamnes på uveit eller diabetes mellitus ska genomgå regelbundna undersökningar av ögonbotten, inklusive makula, innan behandling med Ponvory sätts in och uppföljningsundersökningar ska ske under behandlingen.
- Ponvory är kontraindicerat under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel.
 - Ett negativt graviditetstest måste finnas tillgängligt för fertila kvinnor innan behandling sätts in. Graviditetstest måste upprepas med lämpliga intervall under behandlingen.
 - Innan behandling sätts in och under behandling med Ponvory ska fertila kvinnor informeras om att det föreligger en potentiellt allvarlig risk för fostret under behandling med Ponvory, med stöd av påminnelsekortet till patient avseende graviditet.
 - Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen med Ponvory och under minst 1 vecka efter utsättning av behandlingen.
 - Behandling med Ponvory måste sättas ut minst 1 vecka före försök att bli gravid.
 - Sjukdomsaktivitet kan återkomma när behandling med Ponvory sätts ut på grund av graviditet eller försök att bli gravid.
 - Om en kvinna blir gravid under behandling måste Ponvory omedelbart sättas ut. Medicinsk rådgivning ska ges avseende risken för skadliga effekter på fostret i samband med behandling med Ponvory och uppföljningsundersökningar ska utföras.
 - Ponvory ska inte användas under amning.
 - Läkare uppmanas att registrera gravida patienter i Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring (POEM) för Ponvory, eller att gravida kvinnor själva kan registrera sig.
- Förhöjning av transaminaser och bilirubin kan uppkomma hos patienter som tar Ponvory. Innan behandling sätts in ska resultat av ett leverfunktionstest som tagits under de senaste 6 månaderna granskas. Patienter som utvecklar symtom som tyder på nedsatt leverfunktion under behandling med Ponvory ska övervakas för hepatotoxicitet och behandling ska sättas ut om signifikant leverskada bekräftas (t.ex. alaninamotransferas [ALAT] 3 gånger övre normalgräns [ULN] och totalt bilirubin 2 gånger ULN).
- Ponvory kan leda till nedsatt lungfunktion. Spirometriundersökning av andningsfunktion under behandling med Ponvory ska utföras om det är kliniskt indicerat.
- Blodtrycket ska kontrolleras regelbundet under behandling med Ponvory.
- Krampanfall har rapporterats hos patienter som behandlats med Ponvory. Läkare ska vara vaksamma på krampanfall, särskilt hos patienter med befintlig anamnes på krampanfall eller en familjeanamnes på epilepsi.
- Sällsynta fall av posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats hos patienter som får en S1P-receptormodulator. Om en patient som behandlas med Ponvory utvecklar neurologiska eller psykiatriska tecken eller symtom, tecken eller symtom som tyder på ökat intrakraniellt tryck eller accelererad neurologisk försämring, ska en fullständig fysisk och neurologisk undersökning omedelbart planeras och en MR-undersökning övervägas. Symtom på PRES är vanligtvis reversibla men kan utvecklas till ischemisk stroke eller cerebral blödning. Fördröjning av diagnos och behandling kan leda till permanenta neurologiska följder. Vid misstanke om PRES ska Ponvory sättas ut.

Guide för patient/vårdgivare

Guiden för patient/vårdgivare ska innehålla följande huvudpunkter:

- Vad Ponvory är och hur det fungerar.
 - Vad multipel skleros är.
 - Patienterna ska läsa igenom bipacksedeln noggrant innan behandlingen påbörjas och ska spara den om de behöver gå tillbaka till den under behandlingen.
 - Patienterna ska genomgå ett EKG innan de får sin första dos av Ponvory för att fastställa om övervakning av den första dosen krävs. Ett EKG ska också utföras innan återinsättning av behandling när 4 eller fler på vandranda följande doser har missats.
 - Vid insättning av behandling med Ponvory ska patienterna använda en insättningsförpackning och följa ett 14-dagars titreringschema.
 - Patienterna ska omedelbart rapportera alla tecken och symtom som tyder på långsam hjärtfrekvens (t.ex. yrsel, svindel, illamående och hjärtklappning) till förskrivande läkare efter den första dosen av Ponvory.
 - Patienterna ska kontakta förskrivande läkare vid behandlingsavbrott (d.v.s. 4 eller fler glömda doser i följd). Patienterna ska inte påbörja behandling med Ponvory igen utan att först inhämta råd från förskrivande läkare eftersom de kanske behöver börja om behandlingen med en ny insättningsförpackning.
 - Patienter ska ha ett nyligen taget blodkroppstest (dvs. inom 6 månader eller efter utsättning av tidigare behandling) innan de erhåller den första dosen Ponvory.
 - Patienter som inte har varit infekterade med varicella zoster-virus (vattkoppor) eller som inte tidigare har vaccinerats mot varicella zoster-virus ska testas och bör vid behov vaccineras minst 4 veckor innan behandling med Ponvory påbörjas.
 - Patienterna ska omedelbart rapportera tecken och symtom på infektioner till förskrivande läkare under behandling med Ponvory och upp till 1 vecka efter den sista dosen Ponvory.
 - Patientens syn ska kontrolleras innan behandling sätts in; patienterna ska omedelbart rapportera tecken och symtom på synnedsättning till förskrivande läkare under behandling med Ponvory och upp till 1 vecka efter avslutad behandling.
 - Ponvory får inte användas under graviditet eller av fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel. Fertila kvinnor ska:
 - Få information av förskrivande läkare om risken för skadliga effekter på fostret i samband med behandling med Ponvory, både före insättning och regelbundet därefter.
 - Ha ett negativt graviditetstest innan behandling med Ponvory påbörjas.
 - Använda effektiva preventivmedel under behandling med Ponvory och under minst en 1 vecka efter att behandlingen med Ponvory avslutats. Patienter ska rådask att tala med sin läkare om pålitliga preventivmetoder.
 - Få information av förskrivande läkare om att sjukdomsaktivitet kan återkomma när behandlingen med Ponvory sätts ut på grund av graviditet eller försök att bli gravid.
 - Omedelbart rapportera till förskrivande läkare om graviditet (avsiktlig eller oavsiktlig) uppkommer under behandling med Ponvory och upp till 1 vecka efter avslutad behandling med Ponvory.
 - Omedelbart avbryta behandling med Ponvory om de blir gravida under behandling.
 - Inte använda Ponvory under amning.
- Se påminnelsekortet till patient avseende graviditet för ytterligare information och vägledning avseende preventivmedel, graviditet och amning.
- Leverfunktionstester ska utföras innan behandling sätts in. Patienterna ska omedelbart rapportera eventuella tecken eller symtom som tyder på nedsatt leverfunktion (t.ex. illamående, kräkningar, magsmärtor, trötthet, nedsatt aptit, gulfärgning av hud eller ögonvitor och mörkfärgad urin) till förskrivande läkare.
 - Patienterna ska omedelbart rapportera eventuella tecken eller symtom på nya eller försämrade andningsproblem (t.ex. andnöd) till förskrivande läkare.
 - Blodtrycket ska regelbundet kontrolleras under behandling med Ponvory.

- Hudcancer har rapporterats hos patienter som behandlats med Ponvory. Patienterna ska begränsa sin exponering för solljus och UV-ljus, t.ex. genom att använda skyddande kläder och regelbundet applicera solkräm med en hög solskyddsfaktor. Patienterna ska informera förskrivande läkare omedelbart om de upptäcker hudknutor (t.ex. blanka, pärlaktiga knutor), fläckar eller om öppna sår som inte läker inom några veckor uppkommer. Symtom på hudcancer kan inkludera avvikande tillväxt eller förändringar av hudvävnad (t.ex. onormala födelsemärken) med förändring av färg, form eller storlek över tid.
- Patienterna ska informera förskrivande läkare om befintlig anamnes eller familjeanamnes på epilepsi.
- Patienterna ska omedelbart rapportera alla tecken och symtom som tyder på PRES (dvs. plötslig svår huvudvärk, plötslig förvirring, plötsligt synbortfall eller andra synförändringar, krampanfall) till förskrivande läkare.

Påminnelsekort till patient avseende graviditet

Påminnelsekortet till patient avseende graviditet för fertila kvinnor ska innehålla följande huvudpunkter:

- Ponvory är kontraindicerat under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel.
- Förskrivare ska ge råd innan behandling sätts in och regelbundet därefter avseende de skadliga effekter Ponvory har på fostret och de åtgärder som krävs för att minska risken.
- Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandling med Ponvory och under minst 1 vecka efter avslutad behandling. Patienter ska rådas att tala med läkare om pålitliga preventivmetoder.
- Ett graviditetstest måste tas och negativt resultat bekräftas av förskrivande läkare innan behandling med Ponvory påbörjas. Graviditetstest måste upprepas vid lämpliga intervall under behandlingen.
- Om en kvinna blir gravid, misstänker att hon är gravid eller beslutar sig för att bli gravid, måste behandlingen med Ponvory omedelbart avbrytas och kvinnan ska söka medicinska råd avseende risken för skadliga effekter på fostret. Uppföljningsundersökningar ska utföras. Patienter ska omedelbart rapportera varje graviditet till sin läkare (avsiktlig eller oavsiktlig) som inträffar under behandling med Ponvory eller upp till 1 vecka efter avslutad behandling med Ponvory.
- Ponvory måste sättas ut minst 1 vecka före försök att bli gravid.
- Sjukdomsaktivitet kan återkomma när behandling med Ponvory avbryts på grund av graviditet eller försök att bli gravid.
- Kvinnor som exponeras för Ponvory under graviditet uppmuntras att anmäla sig till Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring (POEM) för Ponvory som övervakar graviditetsutfall.
- Ponvory ska inte användas under amning.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL INSÄTTNINGSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Ponvory 2 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 3 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 4 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 5 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 6 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 7 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 8 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 9 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 10 mg filmdragerade tabletter
ponesimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje 2 mg filmdragerad tablett innehåller 2 mg ponesimod

Varje 3 mg filmdragerad tablett innehåller 3 mg ponesimod

Varje 4 mg filmdragerad tablett innehåller 4 mg ponesimod

Varje 5 mg filmdragerad tablett innehåller 5 mg ponesimod

Varje 6 mg filmdragerad tablett innehåller 6 mg ponesimod

Varje 7 mg filmdragerad tablett innehåller 7 mg ponesimod

Varje 8 mg filmdragerad tablett innehåller 8 mg ponesimod

Varje 9 mg filmdragerad tablett innehåller 9 mg ponesimod eller

Varje 10 mg filmdragerad tablett innehåller 10 mg ponesimod

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

Insättningsförpackning

14 filmdragerade tabletter

Varje förpackning med 14 filmdragerade tabletter för 2 veckors behandlingsschema innehåller:

2 filmdragerade tabletter Ponvory à 2 mg

2 filmdragerade tabletter Ponvory à 3 mg

- 2 filmdragerade tabletter Ponvory à 4 mg
- 1 filmdragerad tablett Ponvory à 5 mg
- 1 filmdragerad tablett Ponvory à 6 mg
- 1 filmdragerad tablett Ponvory à 7 mg
- 1 filmdragerad tablett Ponvory à 8 mg
- 1 filmdragerad tablett Ponvory à 9 mg
- 3 filmdragerade tabletter Ponvory à 10 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1550/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

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

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

YTRE VIKFÖRPACKNING TILL INSÄTTNINGSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ponvory 2 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 3 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 4 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 5 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 6 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 7 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 8 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 9 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 10 mg filmdragerade tabletter
ponesimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

Insättningsförpackning

Varje förpackning med 14 filmdragerade tabletter för 2 veckors behandlingsschema innehåller:

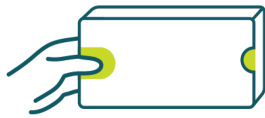
2 filmdragerade tabletter Ponvory à 2 mg
2 filmdragerade tabletter Ponvory à 3 mg
2 filmdragerade tabletter Ponvory à 4 mg
1 filmdragerad tablett Ponvory à 5 mg
1 filmdragerad tablett Ponvory à 6 mg
1 filmdragerad tablett Ponvory à 7 mg
1 filmdragerad tablett Ponvory à 8 mg
1 filmdragerad tablett Ponvory à 9 mg
3 filmdragerade tabletter Ponvory à 10 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

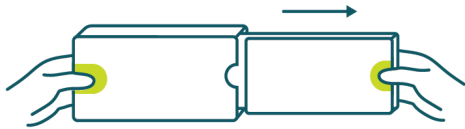
Ska sväljas.

Läs bipacksedeln före användning.

(1) Tryck och håll in



(2) Dra ut



6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1550/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

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

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

INRE VIKFÖRPACKNING TILL INSÄTTNINGSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ponvory 2 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 3 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 4 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 5 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 6 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 7 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 8 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 9 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 10 mg filmdragerade tabletter
ponesimod

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag International NV

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Ta 1 tablett dagligen.

Vik upp för att öppna



Vik ihop för att stänga



Startdatum

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER INSÄTTNINGSFÖRPACKNING (3 blister förseglade i inre vikförpackning)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ponvory 2 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 3 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 4 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 5 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 6 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 7 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 8 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 9 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 10 mg filmdragerade tabletter
ponesimod

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag International NV

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG 20 mg****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter
ponesimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg ponesimod.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1550/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ponvory 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

YTTRE VIKFÖRPACKNING 20 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter
ponesimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg ponesimod.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.

Läs bipacksedeln före användning.

(1) Tryck och håll in



(2) Dra ut



6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1550/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ponvory 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

INRE VIKFÖRPACKNING 20 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter
ponesimod

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag International NV

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Ta 1 tablett dagligen

Vik upp för att öppna



Vik ihop för att stänga



Startdatum

VECKA 1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

VECKA 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

VECKA 3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

VECKA 4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER 20 mg (2 blister förseglade i inre vikförpackning)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter
ponesimod

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag International NV

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG 20 mg MULTIFÖRPACKNING (MED BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter
ponesimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg ponesimod.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

Multiförpackning: 84 (3 förpackningar med 28) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1550/003 84 tabletter (3 förpackningar med 28)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ponvory 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

YTRE VIKFÖRPACKNING 20 mg (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter
ponesimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg ponesimod.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Läs bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

28 filmdragerade tabletter. Del av en multiförpackning. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.

Läs bipacksedeln före användning.

(1) Tryck och håll in



(2) Dra ut



6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1550/003 84 tabletter (3 förpackningar med 28)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ponvory 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

INRE VIKFÖRPACKNING 20 mg MULTIFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter
ponesimod

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag International NV

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Ta 1 tablett dagligen

Vik upp för att öppna



Vik ihop för att stänga



Startdatum

VECKA 1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

VECKA 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

VECKA 3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

VECKA 4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER 20 mg (2 blister förseglade i inre vikförpackning) MULTIFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter
ponesimod

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag International NV

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Ponvory 2 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 3 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 4 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 5 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 6 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 7 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 8 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 9 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 10 mg filmdragerade tabletter
Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter
ponesimod

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ponvory är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ponvory
3. Hur du tar Ponvory
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ponvory ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ponvory är och vad det används för

Vad Ponvory är

Ponvory innehåller den aktiva substansen ponesimod. Ponesimod tillhör en grupp läkemedel som kallas sfingosin 1-fosfat (S1P)-receptormodulatorer.

Vad Ponvory används för

Ponvory används för att behandla vuxna med ”skovvis förlöpande multipel skleros” (RMS) med aktiv sjukdom. Aktiv sjukdom vid RMS är när det förekommer skov eller när resultat av en magnetkameraundersökning (magnetresonanstomografi, MR) visar tecken på inflammation.

Vad är multipel skleros

Multipel skleros (MS) påverkar nerverna i hjärnan och ryggmärgen (det centrala nervsystemet).

Vid MS fungerar inte kroppens immunsystem (ett av kroppens huvudsakliga försvarssystem) på rätt sätt. Immunsystemet attackerar ett skyddshölje på nervcellerna som kallas myelinskida – detta orsakar inflammation. Den här nedbrytningen av myelinskidan (även kallad demyelinisering) leder till att nerverna inte fungerar som de ska.

Symtomen på MS beror på vilken del av hjärnan och ryggmärgen som är påverkad. Dessa kan inkludera problem med gång och balans, svaghet, domning, dubbelseende och dimsyn, dålig koordination och problem med urinblåsan.

När skovet är över kan symtomen försvinna helt, men vissa besvär kan kvarstå.

Hur Ponvory fungerar

Ponvory minskar cirkulerande lymfocyter (vita blodkroppar involverade i immunsystemet) genom att hålla kvar dem i lymforganen (lymfkörtlar). Detta innebär att färre lymfocyter är tillgängliga för att attackera myelinskidan runt nerverna i hjärnan och ryggmärgen.

Genom att minska nervskadan hos patienter med MS minskar man antalet attacker (skov) och bromsar därmed försämring av sjukdomen.

2. Vad du behöver veta innan du tar Ponvory

Ta inte Ponvory

- om du är allergisk mot ponesimod eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om hälso- och sjukvårdspersonal har sagt att du har ett kraftigt försvagat immunsystem.
- om du har haft en hjärtinfarkt, bröstsmärta som kallas instabil angina, stroke eller mindre stroke (transitorisk ischemisk attack, TIA) eller vissa typer av hjärtsvikt under de senaste 6 månaderna.
- om du har vissa typer av hjärtblock (normal hjärtkurva på EKG [elektrokardiogram], vanligtvis med långsam hjärtrytm) eller oregelbundna eller avvikande hjärtslag (arytmier), om du inte har en pacemaker.
- om du har en svår aktiv infektion eller aktiv kronisk infektion.
- om du har aktiv cancer.
- om du har måttliga eller svåra leverproblem.
- om du är gravid eller en fertil kvinna och inte använder effektiva preventivmedel.

Om du är osäker på om något av detta gäller dig, tala med läkaren innan du tar Ponvory.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Ponvory om:

- du har oregelbunden eller onormal eller långsam hjärtrytm
- du någon gång har haft en stroke eller andra sjukdomar relaterade till blodkärlen i hjärnan
- du någon gång plötsligt har svimmat (synkope)
- du har feber eller infektion
- du har ett immunsystem som inte fungerar på rätt sätt på grund av en sjukdom eller om du tar läkemedel som försvagar immunsystemet
- du aldrig har haft vattkoppor (varicella) och inte har fått ett vaccin mot vattkoppor. Läkaren kan ta ett blodprov för vattkoppsvirus. Du kan behöva få ett komplett vaccinprogram mot vattkoppor och därefter vänta 1 månad innan du börjar ta Ponvory.
- du har andningsproblem (såsom svår luftvägssjukdom, lungfibros eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom)
- du har leverproblem
- du har diabetes. Risken för att utveckla makulaödem (se nedan) är högre hos patienter med diabetes.
- du har ögonproblem, särskilt en inflammation i ögat som kallas uveit
- du har högt blodtryck.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare innan du tar Ponvory.

Tala omedelbart om för läkare om du får någon av följande biverkningar när du tar Ponvory:

Långsam hjärtfrekvens (bradykardi eller bradyarytmi)

Ponvory kan leda till att ditt hjärta slår långsammare, särskilt efter att du har tagit den första dosen. Du ska göra ett elektrokardiogram (EKG, för att kontrollera hjärtats elektriska aktivitet) innan du tar den första dosen Ponvory eller innan du börjar om med behandling med Ponvory efter ett behandlingsavbrott.

- Om du har ökad risk för biverkningar på grund av att hjärtat slår långsammare kan läkaren övervaka din hjärtfrekvens och ditt blodtryck under minst 4 timmar efter att du har tagit den första dosen Ponvory.
- Du får också göra ett EKG efter de 4 timmarna. Om du fortfarande har en mycket långsam eller minskad hjärtfrekvens kan du behöva övervakas tills dessa problem har upphört.

Infektioner

Ponvory kan öka risken för allvarliga infektioner som kan vara livshotande. Ponvory minskar antalet lymfocyter i blodet. Dessa blodkroppar bekämpar infektion. Deras antal går vanligtvis tillbaka till normala nivåer inom 1 vecka efter avslutad behandling. Läkaren ska granska dina blodkroppar i ett blodprov som tagits innan du börjar ta Ponvory.

Kontakta omedelbart läkaren om du får något av dessa symtom på en infektion under behandling med Ponvory eller 1 vecka efter din sista dos Ponvory:

- feber
- trötthet
- kroppsvärk
- frossa
- illamående
- kräkningar
- huvudvärk med feber, stelhet i nacken, ljuskänslighet, illamående, förvirring (dessa kan vara symtom på hjärnhinneinflammation (meningit), en infektion i hinnorna runt hjärnan och ryggmärgen).

Makulaödem

Ponvory kan orsaka problem med synen som kallas makulaödem (ansamling av vätska i den bakre delen av ögat (nätinnan) som kan orsaka synförändringar, inklusive blindhet).

Symtomen på makulaödem kan orsaka liknande synsymtom som vid ett MS-skov (optisk neurit). I det tidiga förloppet kanske det inte finns några symtom. Om du får synförändringar ska du vara noga med att berätta det för läkaren. Om makulaödem uppkommer sker detta vanligtvis under de första 6 månaderna efter att du har börjat ta Ponvory.

Läkaren ska kontrollera din syn innan du börjar ta Ponvory och om du märker några synförändringar under behandlingen. Risken för att du ska utveckla makulaödem är högre om du har diabetes eller om du har haft en inflammation i ögat som kallas uveit.

Kontakta omedelbart läkare om du får något av följande symtom:

- dimsyn eller skuggor mitt i synfältet
- en blind fläck mitt i synfältet
- ljuskänslighet
- ovanligt färgad (tonad) syn.

Leverproblem

Ponvory kan orsaka leverproblem. Läkaren ska ta blodprover för att kontrollera din leverfunktion innan du börjar ta Ponvory.

Kontakta omedelbart läkaren om du får något av följande symtom på leverproblem:

- illamående
- kräkningar
- magsmärta
- trötthet
- nedsatt aptit
- gulfärgad hud eller ögonvitor
- mörkfärgad urin.

Ökat blodtryck

Eftersom Ponvory kan öka blodtrycket ska läkaren kontrollera blodtrycket regelbundet under behandlingen med Ponvory.

Exponering för solen och skydd mot solen

Eftersom Ponvory kan öka risken för hudcancer ska du begränsa din exponering för solljus och UV (ultraviolet) ljus genom att:

- använda solskyddande kläder
- regelbundet applicera solkräm med hög solskyddsfaktor.

Andningsproblem

En del personer som tar Ponvory får andnöd. Kontakta omedelbart läkare om du får nya eller försämrade andningsproblem.

Svullnad och förträngning av blodkärlen i hjärnan

Ett tillstånd som kallas PRES (posteriort reversibelt encefalopatisyndrom) har uppkommit med läkemedel som fungerar på liknande sätt som Ponvory. Symtomen på PRES förbättras vanligtvis när du slutar att ta Ponvory. Om det inte behandlas kan det dock leda till en stroke.

Kontakta omedelbart läkaren om du får något av följande symtom:

- plötslig svår huvudvärk
- plötslig förvirring
- plötsligt synbortfall eller andra synförändringar
- kramper.

Försämring av multipel skleros efter utsättning av Ponvory

Om du slutar att ta Ponvory kan symtomen på MS återkomma. De kan bli värre jämfört med före eller under behandlingen. Tala alltid med läkaren innan du slutar ta Ponvory. Tala om för läkaren om symtomen på MS har förvärrats efter att du har slutat att ta Ponvory.

Barn och ungdomar

Ponvory har inte studerats på barn och ungdomar och rekommenderas därför inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Ponvory

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive receptbelagda läkemedel, receptfria läkemedel, vitaminer och växtbaserade kosttillskott. Tala särskilt om för läkaren om du tar:

- läkemedel för att kontrollera hjärtrytmen (antiarytmika), blodtrycket (antihypertensiva läkemedel) eller hjärtfrekvensen (såsom kalciumkanalblockerare eller betablockerare som kan minska hjärtfrekvensen).
- läkemedel som påverkar immunsystemet på grund av en möjlig tilläggseffekt på immunsystemet.

Vaccin och Ponvory

Tala om för läkaren om du nyligen har fått några vaccinationer eller om du planerar att få en vaccination. Du ska undvika att få levande vacciner under behandling med Ponvory. Om du får ett levande vaccin kan du få den infektion som vaccinet skulle skydda dig emot. Behandlingen med Ponvory ska upphöra 1 vecka före och under 4 veckor efter att du har fått ett levande vaccin. Det är också möjligt att andra vacciner inte fungerar lika bra om de ges samtidigt som du får behandling med Ponvory.

Graviditet, preventivmedel och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

Graviditet

- Använd inte Ponvory under graviditet. Om Ponvory används under graviditet finns det en risk för att det ofödda barnet skadas.
- Använd inte Ponvory om du försöker bli gravid eller om du är en kvinna som kan bli gravid och inte använder effektiva preventivmedel.

Kvinnor som kan blir gravida/preventivmedel hos kvinnor

Om du är en kvinna som kan bli gravid:

- kommer läkaren innan du påbörjar behandling med Ponvory att informera dig om risken för att ditt ofödda barn skadas och du ska göra ett graviditetstest för att kontrollera att du inte är gravid.
- måste du använda effektiva preventivmedel när du tar Ponvory och under 1 vecka efter att du har slutat att ta Ponvory.

Tala med läkaren om effektiva preventivmedel.

Om du blir gravid när du tar Ponvory, sluta att ta Ponvory och kontakta läkaren omedelbart.

Om du blir gravid inom 1 vecka efter att du har slutat ta Ponvory, ska du kontakta läkaren.

Amning

Du ska inte amma när du tar Ponvory. Detta är för att förhindra en risk för biverkningar hos barnet eftersom Ponvory kan gå över till bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner

Ponvory förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

Ponvory innehåller laktos

Ponvory innehåller laktos, som är en sockerart. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Ponvory innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Ponvory

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur du tar

- Ta Ponvory exakt enligt läkarens anvisningar. Ändra inte dosen och sluta inte att ta Ponvory om inte läkaren säger åt dig att göra det.
- **Ta bara 1 tablett per dag.** För att hjälpa dig att komma ihåg att ta ditt läkemedel bör du ta det vid samma tidpunkt varje dag.
- Tas med eller utan mat.

Insättningsförpackning (14 dagar)

- Använd **endast** Ponvorys insättningsförpackning när du påbörjar behandlingen. Insättningsförpackningen används för att gradvis öka din dos under 14 dagar. Syftet med den stegvisa insättningen är att minska eventuella biverkningar på grund av att ditt hjärta slår långsammare i början av behandlingen.
- Anteckna vilket datum du börjar ta läkemedlet bredvid dag 1 på insättningsförpackningen med Ponvory.
- Följ detta 14-dagarsschema.

Insättningsförpackning dag	Daglig dos
Dag 1	2 mg
Dag 2	2 mg
Dag 3	3 mg
Dag 4	3 mg
Dag 5	4 mg
Dag 6	4 mg
Dag 7	5 mg
Dag 8	6 mg
Dag 9	7 mg
Dag 10	8 mg
Dag 11	9 mg
Dag 12	10 mg
Dag 13	10 mg
Dag 14	10 mg

Underhållsdos

- **Efter** att du har tagit tabletterna i insättningsförpackningen, fortsätt behandlingen med underhållsdosen 20 mg.
- Anteckna vilket datum du börjar ta underhållsdosen 20 mg bredvid vecka 1 på Ponvory 20 mg blisterförpackning.

Om du har tagit för stor mängd av Ponvory

Om du har tagit för stor mängd av Ponvory, ska du omedelbart kontakta läkare eller uppsöka sjukhuset. Ta med dig läkemedelsförpackningen och denna bipacksedel.

Om du har glömt att ta Ponvory

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

- Om du har glömt att ta upp till 3 tabletter i följd, antingen från insättningsförpackningen eller underhållsdosen, kan du fortsätta behandlingen genom att ta den **första** dos du glömde. Ta

1 tablett så snart du kommer ihåg det och ta därefter 1 tablett per dag för att fortsätta med insättningsförpackningsdosen eller underhållsdosen som planerat.

- Om du har glömt 4 eller fler Ponvory-tabletter i följd, antingen från insättningsförpackningen eller underhållsdosen, måste du börja om behandlingen med en ny 14 dagars insättningsförpackning. Kontakta omedelbart läkaren om du glömmet 4 eller flera doser av Ponvory.

Anteckna vilket datum du börjar ta läkemedlet så att du vet om du har glömt 4 doser eller fler i följd.

Sluta inta ta Ponvory utan att tala med läkaren.

Börja inte om med Ponvory efter att du har avbrutit behandlingen i mer än 4 dagar i följd utan att rådfråga läkaren. Du måste börja om behandlingen med en ny insättningsförpackning.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Några biverkningar kan vara eller kan bli **allvarliga**

Tala om för läkaren eller apotekspersonal om du noterar någon av de biverkningar som anges nedan eftersom de kan vara tecken på allvarliga effekter:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- urinvägsinfektion
- luftrörskatarr
- influensa
- virusinfektion i näsa, svalg eller bröst (virusinfektion i luftvägarna)
- virusinfektion
- herpes zoster virusinfektion (bältros)
- lunginflammation (pneumoni)
- snurrande känsla (yrsel)
- feber (pyrexia)
- ansamling av vätska i bakre delen av ögat (nätinnan) som kan leda till synförändringar, inklusive blindhet (makulaödem)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- långsam hjärtfrekvens (bradykardi)

Andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- infektion i näsa, bihålor eller svalg (nasofaryngit, luftvägsinfektion)
- förhöjda nivåer av leverenzym i blodet (ett tecken på leverproblem)
- lågt antal av en typ av vita blodkroppar som kallas lymfocyter (lymfopeni)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- högt blodtryck (hypertoni)
- ryggsmärta
- stor trötthetskänsla (utmattning)
- yrselkänsla
- andnöd (dyspné)
- höga nivåer av kolesterol i blodet (hyperkolesterolemi)
- ledvärk (artralgi)

- arm- eller bensmärta
- depression
- insomningsproblem (insomni)
- hosta
- kliande eller rinnande näsa eller nästäppa (rinit), infekterat eller irriterat svalg (faryngit, laryngit), bihåleinfektion (sinusit)
- ångestkänsla (oro)
- nedsatt känsel eller känslighet, särskilt i huden (hypoestesi)
- ökade nivåer av ett protein i blodet som kan tyda på en infektion eller inflammation (förhöjt C-reaktivt protein (CRP))
- sömnighet (somnolens)
- matsmältningsproblem (dyspepsi)
- svullna händer, anklar eller fötter (perifert ödem)
- migrän
- vrickning av ligament
- obehagskänsla i bröstet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- höga nivåer av kalium i blodet (hyperkalemi)
- ledsvullnad
- muntorrhet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet som anges i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet

5. Hur Ponvory ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ponesimod
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat (se ”Ponvory innehåller laktos”), magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, Povidon K30, kolloidal vattenfri kiseldioxid och natriumlaurilsulfat.

Tablettdragering

Hypromellos, laktosmonohydrat, makrogol, titandioxid och triacetin.

Ponvory 3 mg filmdragerade tabletter
Röd järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172)

Ponvory 4 mg filmdragerade tabletter
Röd järnoxid (E172) och svart järnoxid (E172)

Ponvory 5 mg filmdragerade tabletter
Svart järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172)

Ponvory 7 mg filmdragerade tabletter
Röd järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172)

Ponvory 8 mg filmdragerade tabletter
Röd järnoxid (E172) och svart järnoxid (E172)

Ponvory 9 mg filmdragerade tabletter
Röd järnoxid (E172) och svart järnoxid (E172), gul järnoxid (E172)

Ponvory 10 mg filmdragerade tabletter
Röd järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172)

Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter
Gul järnoxid (E172)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ponvory 2 mg filmdragerade tabletter är vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en diameter på 5 mm med "2" på den ena sidan och en båge på den andra sidan.

Ponvory 3 mg filmdragerade tabletter är röda, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en diameter på 5 mm med "3" på den ena sidan och en båge på den andra sidan.

Ponvory 4 mg filmdragerade tabletter är lila, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en diameter på 5 mm med "4" på den ena sidan och en båge på den andra sidan.

Ponvory 5 mg filmdragerade tabletter är gröna, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en diameter på 8,6 mm med "5" på den ena sidan och en båge och ett "A" på den andra sidan.

Ponvory 6 mg filmdragerade tabletter är vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en diameter på 8,6 mm diameter med "6" på den ena sidan och en båge och ett "A" på den andra sidan.

Ponvory 7 mg filmdragerade tabletter är röda, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en diameter på 8,6 mm med "7" på den ena sidan och en båge och ett "A" på den andra sidan.

Ponvory 8 mg filmdragerade tabletter är lila, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en diameter på 8,6 mm med "8" på den ena sidan och en båge och ett "A" på den andra sidan.

Ponvory 9 mg filmdragerade tabletter är bruna, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en diameter på 8,6 mm med "9" på den ena sidan och en båge och ett "A" på den andra sidan.

Ponvory 10 mg filmdragerade tabletter är orange, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en diameter på 8,6 mm med "10" på den ena sidan och en båge och ett "A" på den andra sidan.

Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter är gula, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med en diameter på 8,6 mm med "20" på den ena sidan och en båge och ett "A" på den andra sidan.

Ponvory insättningsförpackning (vikförpackning)

Varje blisterförpackning med 14 filmdragerade tabletter för 2 veckors behandling innehåller:

2 filmdragerade tabletter à 2 mg
2 filmdragerade tabletter à 3 mg
2 filmdragerade tabletter à 4 mg
1 filmdragerad tablett à 5 mg
1 filmdragerad tablett à 6 mg
1 filmdragerad tablett à 7 mg
1 filmdragerad tablett à 8 mg
1 filmdragerad tablett à 9 mg
3 filmdragerade tabletter à 10 mg

Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter (underhållsförpackning) (vikförpackning)

Förpackning innehållande 28 filmdragerade tabletter för 4 veckors behandling eller i en multiförpackning innehållande 84 (3 förpackningar med 28) filmdragerade tabletter för 12 veckors behandling.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>