

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ponvory 2 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 3 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 4 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 5 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 6 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 7 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 8 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 9 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 10 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ponvory 2 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg ponesimod

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 23 mg lactose.

Ponvory 3 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 3 mg ponesimod

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 22 mg lactose.

Ponvory 4 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 4 mg ponesimod

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 21 mg lactose.

Ponvory 5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg ponesimod

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 118 mg lactose.

Ponvory 6 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 6 mg ponesimod

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 117 mg lactose.

Ponvory 7 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 7 mg ponesimod

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 117 mg lactose.

Ponvory 8 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 8 mg ponesimod

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 116 mg lactose.

Ponvory 9 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 9 mg ponesimod

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 115 mg lactose.

Ponvory 10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg ponesimod

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 114 mg lactose.

Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg ponesimod

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 104 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Ponvory 2 mg filmomhulde tabletten

Witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet van 5 mm doorsnede met '2' aan de ene kant en een boogje aan de andere kant.

Ponvory 3 mg filmomhulde tabletten

Rode, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet van 5 mm doorsnede met '3' aan de ene kant en een boogje aan de andere kant.

Ponvory 4 mg filmomhulde tabletten

Paarse, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet van 5 mm doorsnede met '4' aan de ene kant en een boogje aan de andere kant.

Ponvory 5 mg filmomhulde tabletten

Groene, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet van 8,6 mm doorsnede met '5' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

Ponvory 6 mg filmomhulde tabletten

Witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet van 8,6 mm doorsnede met '6' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

Ponvory 7 mg filmomhulde tabletten

Rode, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet van 8,6 mm doorsnede met '7' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

Ponvory 8 mg filmomhulde tabletten

Paarse, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet van 8,6 mm doorsnede met '8' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

Ponvory 9 mg filmomhulde tabletten

Bruine, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet van 8,6 mm doorsnede met '9' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

Ponvory 10 mg filmomhulde tabletten

Oranje, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet van 8,6 mm doorsnede met '10' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten

Gele, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet van 8,6 mm doorsnede met '20' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ponvory is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverende vormen van multiple sclerose (RMS - *relapsing forms of MS*) met actieve ziekte, zoals gedefinieerd aan de hand van klinische kenmerken of kenmerken zichtbaar op beeldvorming.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld onder toezicht van een arts met ervaring in het behandelen van multiple sclerose.

Dosering

Instellen van de behandeling

De behandeling dient te worden begonnen met de 14-daagse startverpakking (zie rubriek 6.5). De behandeling begint met één tablet van 2 mg oraal eenmaal daags op dag 1 en de verhoging van de dosis gaat verder volgens het titratieschema weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Dosistitratieschema

Dag van de titratie	Dagelijkse dosis
Dag 1 en 2	2 mg
Dag 3 en 4	3 mg
Dag 5 en 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 en 14	10 mg

Als de dosistitratie wordt onderbroken, moeten de instructies voor gemiste doses worden gevolgd (zie ook rubriek 4.2, Hervatting na onderbreking van de behandeling tijdens de dosistitratie of de onderhoudsperiode).

Onderhoudsdosis

Als de dosistitratie is voltooid (zie ook rubriek 4.2, Instellen van de behandeling), is de aanbevolen onderhoudsdosis van Ponvory één tablet van 20 mg, eenmaal daags oraal ingenomen.

Hervatting na onderbreking van de behandeling tijdens de dosistitratie of de onderhoudsperiode:

- als er minder dan 4 achtereenvolgende doses zijn gemist, hervat de behandeling dan met de eerste gemiste dosis;
- als er 4 of meer achtereenvolgende doses zijn gemist, begin dan opnieuw met de behandeling met dag 1 (2 mg) van het titratieschema (nieuwe startverpakking).

Als er 4 of meer achtereenvolgende doses van ponesimod zijn gemist tijdens de titratie- of de onderhoudsperiode, wordt dezelfde monitoring van de eerste toediening aanbevolen als bij het instellen van de behandeling.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

In de klinische studies met ponesimod waren geen patiënten opgenomen van 65 jaar en ouder. Ponesimod dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven bij patiënten met een leeftijd van 65 jaar en ouder, omdat er geen gegevens zijn over veiligheid en werkzaamheid.

Nierfunctiestoornis

Op basis van klinisch-farmacologische studies is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) (zie rubriek 5.2).

Ponvory is gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (respectievelijk Child-Pugh-klasse B en C) (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ponvory bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ponesimod moet eenmaal daags oraal worden toegediend. Ponesimod kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Immunodeficiënte toestand (zie rubriek 4.4).
- Patiënten die de laatste 6 maanden een myocardinfarct, instabiele angina pectoris, beroerte, transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen waarvoor ziekenhuisopname was vereist, of hartfalen klasse III of IV volgens de *New York Heart Association* (NYHA) hebben doorgemaakt.
- Patiënten met een tweedegraads atrioventriculair (AV) blok type Mobitz-II of derdegraads AV-blok, of sick-sinussyndroom, tenzij de patiënt een functionerende pacemaker heeft (zie rubriek 4.4).
- Ernstige actieve infecties, actieve chronische infecties.
- Actieve maligniteiten.
- Matige of ernstige leverfunctiestoornis (respectievelijk Child-Pugh-klasse B en C).
- Tijdens zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bradyaritmie

Instellen van de behandeling met ponesimod

Vóór aanvang van de behandeling met ponesimod dient er van alle patiënten een electrocardiogram (ECG) te worden verkregen om vast te stellen of er vooraf bestaande geleidingsstoornissen aanwezig zijn. Bij patiënten met bepaalde vooraf bestaande aandoeningen wordt monitoring aanbevolen bij toediening van de eerste dosis (zie hieronder).

Starten van de behandeling met ponesimod kan leiden tot een tijdelijke verlaging van de hartfrequentie en tot vertraging in de atrioventriculaire geleiding (zie rubriek 4.8 en 5.1). Daarom moet er een titratieschema worden toegepast om de onderhoudsdosis van ponesimod (20 mg) te bereiken (zie rubriek 4.2).

De daling van de hartfrequentie na de eerste toediening van ponesimod begint gewoonlijk binnen een uur en de hartfrequentie bereikt binnen 2-4 uur het laagste punt. Gewoonlijk is de hartfrequentie 4-5 uur na toediening weer hersteld tot het uitgangspunt. De gemiddelde afname van de hartfrequentie op dag 1 van de toediening (2 mg) was 6 slagen per minuut. Bij de optitratie na dag 1 was de afname van de hartfrequentie minder uitgesproken en na dag 3 werd er verder geen hartfrequentieafname na toediening waargenomen.

Vanwege de additieve effecten op verlaging van de hartfrequentie is voorzichtigheid geboden wanneer ponesimod wordt ingesteld bij patiënten die worden behandeld met een bètablokker. Het kan nodig zijn de behandeling met de bètablokker tijdelijk te onderbreken voordat met ponesimod wordt gestart (zie hieronder en rubriek 4.5).

Voor patiënten die met een stabiele dosis van een bètablokker worden behandeld, is het belangrijk de hartfrequentie in rust te beoordelen voordat de behandeling met ponesimod wordt begonnen. Als de hartfrequentie in rust bij chronische behandeling met een bètablokker hoger is dan 55 slagen/min, kan met ponesimod worden begonnen. Als de hartfrequentie in rust lager is dan of gelijk is aan 55 slagen/min, dient de behandeling met de bètablokker te worden onderbroken totdat de hartfrequentie in rust bij aanvang van de behandeling hoger is dan 55 slagen/min. Vervolgens kan de behandeling met ponesimod worden ingesteld. De behandeling met de bètablokker kan worden hervat nadat ponesimod is opgetitreerd tot de bedoelde onderhoudsdosis (zie rubriek 4.5). Starten van een behandeling met een bètablokker kan bij patiënten die een stabiele dosis ponesimod krijgen.

Monitoring bij toediening van de eerste dosis bij patiënten met bepaalde vooraf bestaande hartaandoeningen

Aangezien het instellen van behandeling met ponesimod kan leiden tot een verlaging van de hartfrequentie wordt aanbevolen de volgende patiënten gedurende 4 uur na toediening van de eerste dosis te controleren: patiënten met sinusbradycardie [hartfrequentie minder dan 55 slagen/min], een eerstegraads AV-blok of tweedegraads AV-blok type Mobitz-I, of een voorgeschiedenis van een myocardinfarct of hartfalen dat meer dan 6 maanden voor het instellen van de behandeling is opgetreden en stabiel is (zie rubriek 5.1).

Dien de eerste dosis ponesimod toe in een setting waar hulpmiddelen beschikbaar zijn om symptomatische bradycardie goed te behandelen. Monitor patiënten na de eerste toediening gedurende 4 uur op klachten en verschijnselen van bradycardie met minimaal eenmaal per uur een meting van de hartfrequentie en de bloeddruk. Maak bij deze patiënten aan het eind van de 4-uurs-observatieperiode een ECG.

Na 4 uur wordt extra monitoring aanbevolen als een van de volgende afwijkingen aanwezig is (ook als er geen symptomen zijn). Ga dan door met de monitoring totdat de afwijking is verdwenen:

- 4 uur na toediening is de hartfrequentie minder dan 45 slagen/min;
- 4 uur na toediening is de hartfrequentie op het laagste niveau na de toediening, wat erop wijst dat het maximale farmacodynamische effect op het hart mogelijk nog niet heeft plaatsgevonden;
- het ECG 4 uur na toediening toont een nieuw tweede- of hogeregraads AV-blok.

Als er na de toediening symptomatische bradycardie, bradyaritmie of geleidingsgerelateerde symptomen optreden, of als er op het ECG 4 uur na toediening een nieuw ontstaan tweede- of hogeregraads AV-blok of een nieuw ontstane QTc-tijd langer dan of gelijk aan 500 msec zichtbaar is, start dan de gepaste behandeling, begin met continue ECG-monitoring en zet - als er geen farmacologische behandeling nodig is - die monitoring voort totdat de symptomen zijn verdwenen. Als farmacologische behandeling nodig is, ga dan 's nachts door met de monitoring en herhaal de 4-uurs monitoring na de tweede dosis.

Bij de volgende patiënten dient vóór het instellen van ponesimod een cardioloog te worden geraadpleegd om de algehele voordelen en risico's en de meest geschikte strategie voor monitoring te bepalen

- bij patiënten met aanzienlijke QT-verlenging (QTc langer dan 500 msec) of die al worden behandeld met QT-verlengende geneesmiddelen met bekende aritmie-inducerende eigenschappen (risico op *torsade de pointes*);
- bij patiënten met atriumfladderen/-fibrilleren of met aritmieën behandeld met anti-aritmica klasse Ia (bijv. kinidine, procainamide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol) (zie rubriek 4.5);
- bij patiënten met instabiele ischemische hartziekte, gedecompenseerd hartfalen dat optrad meer dan 6 maanden voor het instellen van de behandeling, een voorgeschiedenis van hartstilstand, cerebrovasculaire ziekte (TIA, beroerte meer dan 6 maanden voor het instellen van de behandeling), en hypertensie die niet onder controle is. Aangezien aanzienlijke bradycardie bij deze patiënten mogelijk slecht wordt verdragen, wordt behandeling niet aanbevolen;
- bij patiënten met een voorgeschiedenis van tweedegraads AV-blok type Mobitz-II of een hogeregraads AV-blok, sick-sinussyndroom, of een sino-atriaal hartblok (zie rubriek 4.3);
- bij patiënten met een voorgeschiedenis van terugkerende syncope of symptomatische bradycardie.
- Houd bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met geneesmiddelen die de hartfrequentie vertragen (bijv. bètablokkers, non-dihydropyridine calciumkanaalblokkers zoals diltiazem en verapamil, en andere geneesmiddelen die de hartfrequentie kunnen vertragen zoals digoxine) (zie hierboven en rubriek 4.5) rekening met de mogelijke noodzaak om over te stappen op geneesmiddelen die de hartfrequentie niet verlagen. Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen tijdens het instellen van ponesimod kan gepaard gaan met ernstige bradycardie en een hartblok.

Infecties

Risico op infecties

Ponesimod veroorzaakt een dosisafhankelijke afname in het aantal perifere lymfocyten tot 30-40% van de uitgangswaarden, als gevolg van reversibele sekwestratie van lymfocyten in lymfoïde weefsels. Ponesimod kan daarom het risico op infecties vergroten (zie rubriek 4.8). Bij gebruik van sfiningosine-1-fosfaat (S1P)-receptormodulatoren zijn levensbedreigende en zeldzame fatale infecties gemeld.

Voordat behandeling met ponesimod wordt ingesteld, dienen de resultaten van een recente (d.w.z. in de afgelopen 6 maanden of na stopzetting van de voorgaande behandeling) volledige bloedtelling (CBC) met differentiatie (inclusief het aantal lymfocyten) te worden beoordeeld. Er wordt ook aanbevolen om tijdens de behandeling periodiek een volledige bloedtelling uit te voeren. Een absoluut lymfocytenaantal van $<0,2 \times 10^9/l$ dient, indien bevestigd, te leiden tot een onderbreking van de behandeling met ponesimod totdat de waarden gestegen zijn tot $>0,8 \times 10^9/l$; op dat punt kan hervatting van de behandeling met ponesimod worden overwogen.

Bij patiënten met ernstige actieve infectie dient het begin van de toediening van ponesimod te worden uitgesteld, totdat de infectie is verdwenen.

Bij patiënten die tijdens de behandeling symptomen van een infectie hebben, dienen effectieve diagnostische en therapeutische strategieën te worden toegepast. Als een patiënt een ernstige infectie krijgt, dient opschorting van de behandeling met ponesimod te worden overwogen.

In het ontwikkelingsprogramma herstelden farmacodynamische effecten, zoals een verlagend effect op het aantal perifere lymfocyten, zich tot normaal binnen 1 week na het stoppen met ponesimod. In de OPTIMUM-studie herstelde het aantal perifere lymfocyten zich binnen 2 weken na het stoppen met ponesimod - het eerste geëvalueerde tijdstip - tot normaal. Men dient gedurende 1-2 weken nadat ponesimod is stopgezet waakzaam te blijven voor klachten en verschijnselen van infectie (zie hieronder en rubriek 4.8).

Herpesvirusinfecties

In het ontwikkelingsprogramma van ponesimod zijn gevallen gemeld van herpesvirusinfectie (zie rubriek 4.8).

Patiënten die geen door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg bevestigde voorgeschiedenis hebben van varicella-zostervirus (VZV) (waterpokken) of zonder documentatie van een volledige vaccinatieuur tegen VZV dienen te worden getest op antilichamen tegen VZV voordat behandeling wordt ingesteld. Bij antilichaam-negatieve patiënten wordt een volledige vaccinatieuur met varicella-vaccin aanbevolen voordat met de behandeling met ponesimod wordt begonnen. De behandeling met ponesimod dient te worden uitgesteld tot 4 weken na de vaccinatie om het volle effect van de vaccinatie te laten optreden. Zie de paragraaf over vaccinaties hieronder.

Cryptokokkeninfecties

Met andere S1P-receptormodulatoren zijn gevallen gemeld van fatale cryptokokkenmeningitis (CM) en gedissemineerde cryptokokkeninfecties. In het ontwikkelingsprogramma zijn bij met ponesimod behandelde patiënten geen gevallen gemeld van CM. Artsen dienen waakzaam te zijn voor klinische klachten en verschijnselen van CM. Patiënten met klachten en verschijnselen die passen bij een cryptokokkeninfectie dienen direct diagnostisch te worden beoordeeld en te worden behandeld. De behandeling met ponesimod dient te worden opgeschort totdat een cryptokokkeninfectie is uitgesloten. Als er een diagnose CM is gesteld, dient de geëigende behandeling te worden ingesteld.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is een opportunistische virale infectie van de hersenen, veroorzaakt door het John-Cunningham-virus (JCV), die gewoonlijk alleen voorkomt bij patiënten die immuungecompromitteerd zijn en die gewoonlijk leidt tot de dood of tot ernstige invaliditeit. Kenmerkende symptomen die gepaard gaan met PML zijn van diverse aard, verergeren in

de loop van dagen tot weken en bestaan onder andere uit progressieve zwakte aan één zijde van het lichaam of onhandigheid van ledematen, visusstoornissen en veranderingen in het denken, het geheugen en de oriëntatie, met verwardheid en veranderingen in de persoonlijkheid tot gevolg.

In het ontwikkelingsprogramma zijn bij met ponesimod behandelde patiënten geen gevallen van PML gemeld. PML is echter wel gemeld bij patiënten behandeld met een S1P-receptormodulator en andere behandelingen van multiple sclerose (MS) en is in verband gebracht met enkele risicofactoren (bijv. immuungecompromitteerde patiënten, polyfarmacie met immunosuppressiva). Artsen dienen waakzaam te zijn voor klinische symptomen of MRI-bevindingen die kunnen wijzen op PML. MRI-bevindingen kunnen duidelijk zijn voordat er sprake is van klinische klachten of verschijnselen. Bij een vermoeden van PML moet de behandeling met ponesimod worden onderbroken totdat PML is uitgesloten. Als PML wordt bevestigd, moet de behandeling met ponesimod worden gestaakt.

Eerdere en gelijktijdige behandeling met antineoplastische, immunomodulerende of immunosuppressieve middelen

Bij patiënten die antineoplastische, immunomodulerende of immunosuppressieve middelen gebruiken (waaronder corticosteroiden), of als er sprake is van een voorgeschiedenis van eerder gebruik van deze geneesmiddelen, dient er rekening te worden gehouden met mogelijke onbedoelde additieve effecten op het immuunsysteem voordat behandeling met ponesimod wordt ingesteld (zie rubriek 4.5).

Bij het overstappen van geneesmiddelen met langdurige effecten op het immuunsysteem moet rekening worden gehouden met de halfwaardetijd en het werkingsmechanisme van deze geneesmiddelen om mogelijke onbedoelde additieve effecten op het immuunsysteem te voorkomen, terwijl tegelijkertijd de risico's van reactivering van de ziekte tot een minimum beperkt moeten worden als behandeling met ponesimod wordt ingesteld.

Farmacokinetische/farmacodynamische modellering geeft aan dat het aantal lymfocyten bij >90% van de gezonde proefpersonen binnen 1 week na het stoppen met de behandeling met ponesimod terugkeerde naar het normale bereik (zie rubriek 5.1). In het ontwikkelingsprogramma werden farmacodynamische effecten, zoals verlaging van het aantal perifere lymfocyten, binnen 1 week na de laatste dosis weer normaal.

Gebruik van immunosuppressiva kan leiden tot een additief effect op het immuunsysteem, en daarom is het nodig voorzichtig te zijn tot 1 week na de laatste dosis ponesimod (zie rubriek 4.5).

Vaccinaties

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van vaccinaties bij patiënten die ponesimod gebruiken. Vaccinaties kunnen minder effectief zijn als ze worden toegediend tijdens behandeling met ponesimod.

Vermijd het gebruik van levende, verzwakte vaccins zolang patiënten ponesimod gebruiken. Als immunisatie met een levend, verzwakt vaccin is vereist, dient de ponesimod-behandeling 1 week voor en tot 4 weken na een geplande vaccinatie te worden onderbroken (zie rubriek 4.5).

Macula-oedeem

Ponesimod vergroot het risico op macula-oedeem (zie rubriek 4.8). Een oftalmologische beoordeling van de fundus, inclusief de macula, wordt aanbevolen bij alle patiënten alvorens met de behandeling te beginnen en nogmaals op welk tijdstip dan ook als een patiënt die wordt behandeld met ponesimod een verandering in het gezichtsvermogen meldt.

Volgens de ervaring in klinisch onderzoek bij patiënten met alle doses van ponesimod trad macula-oedeem op bij 0,7%; de meerderheid van de patiënten had vooraf bestaande risicofactoren of comorbiditeiten. De meeste gevallen traden op binnen de eerste 6 behandelmaanden.

Ponesimod-behandeling dient niet te worden ingesteld bij patiënten met macula-oedeem totdat dit is verdwenen.

Voortzetting van ponesimod-behandeling bij patiënten met macula-oedeem is niet onderzocht. Oogheelkundige beoordeling moet worden uitgevoerd bij patiënten die visuele symptomen van macula-oedeem ervaren en, indien bevestigd, moet de behandeling met ponesimod worden stopgezet. Bij het beslissen of de behandeling met ponesimod na resolutie dient te worden hervat, dient rekening te worden gehouden met de mogelijke voordelen en risico's voor de individuele patiënt.

Macula-oedeem bij patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis of met diabetes mellitus

Patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis en patiënten met diabetes mellitus hebben een verhoogd risico op macula-oedeem tijdens behandeling met S1P-receptormodulatoren. Daarom dient de fundus, inclusief de macula, bij deze patiënten vóór het instellen van de behandeling met ponesimod te worden onderzocht en regelmatig te worden opgevolgd tijdens de behandeling.

Respiratoire effecten

Dosisafhankelijke verlaging van het geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV₁) en vermindering van de diffusiecapaciteit van de longen voor koolmonoxide (DL_{CO}) werden waargenomen bij met ponesimod behandelde patiënten, het meest optredend in de eerste maand na het instellen van de behandeling (zie rubriek 4.8). Respiratoire symptomen die in verband zijn gebracht met ponesimod-behandeling kunnen worden hersteld door toediening van een kortwerkende bèta₂-agonist.

Ponesimod dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige respiratoire aandoening, longfibrose en chronisch obstructieve longziekte (COPD). Spirometrische evaluatie van de respiratoire functie dient tijdens behandeling met ponesimod te worden uitgevoerd indien klinisch geïndiceerd.

Leverschade

Verhogingen van transaminases kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met ponesimod (zie rubriek 4.8). Vóór aanvang van de behandeling met ponesimod dienen recente (d.w.z. in de afgelopen 6 maanden gemeten) transaminase- en bilirubinespiegels te worden beoordeeld.

Bij patiënten bij wie tijdens de behandeling symptomen ontstaan die op een leverfunctiestoornis wijzen, zoals onverklaarde misselijkheid, braken, abdominale pijn, vermoeidheid, anorexie, rash met eosinofilie of geelzucht en/of donkere urine, dienen te worden gecontroleerd op levertoxiciteit. Ponesimod dient te worden gestopt als significante leverschade wordt bevestigd (bijvoorbeeld bij ALAT > 3 x de bovengrens van de normaalwaarde (*upper limit of normal*, ULN) en totaalbilirubine > 2 x ULN).

Hoewel er geen gegevens zijn om vast te stellen dat patiënten met vooraf bestaande leverziekte een verhoogd risico hebben op verhoogde waarden voor de leverfunctietest als ze ponesimod gebruiken, dient men voorzichtig te zijn wanneer ponesimod wordt gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van significante leverziekte (zie rubriek 4.2).

Verhoogde bloeddruk

Een lichte, reversibele verhoging van de bloeddruk (gemiddelde verandering minder dan 3 mmHg) werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met ponesimod (zie rubriek 4.8). De bloeddruk dient tijdens behandeling met ponesimod regelmatig te worden gecontroleerd en op de gepaste manier te worden behandeld.

Huidneoplasmata

Aangezien er een mogelijk risico is op huidmaligniteiten (zie rubriek 4.8), dienen patiënten die worden behandeld met ponesimod te worden gewaarschuwd zich niet zonder bescherming bloot te stellen aan

zonlicht. Deze patiënten mogen niet gelijktijdig fotherapie met UV-B-straling of PUVA-fotochemotherapie krijgen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Uit dieronderzoek is gebleken dat ponesimod schade kan toebrengen aan de foetus. Vanwege het risico voor de foetus is ponesimod gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3 en 4.6). Vóór aanvang van de behandeling bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moet er een negatieve uitslag van een zwangerschapstest beschikbaar zijn (zie rubriek 4.6). Omdat het ongeveer 1 week duurt om ponesimod uit het lichaam te elimineren, dienen vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie te gebruiken om zwangerschap tijdens en 1 week na het stoppen met de ponesimod-behandeling te voorkomen.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom

Zeldzame gevallen van het posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met een S1P-receptormodulator. Dergelijke gebeurtenissen zijn niet gemeld bij met ponesimod behandelde patiënten in het ontwikkelingsprogramma. Echter, in het geval dat een met ponesimod behandelde patiënt enige onverwachte neurologische of psychiatrische klachten en verschijnselen (bijv. cognitieve functiestoornissen, gedragsveranderingen, corticale visusstoornissen of andere neurologisch corticale klachten en verschijnselen), enige klachten en verschijnselen die kunnen wijzen op een toename van intracraniale druk, of versnelde neurologische achteruitgang zou ontwikkelen, dan dient de arts direct een volledig lichamelijk en neurologisch onderzoek in te plannen en een MRI te overwegen. Symptomen van PRES zijn gewoonlijk reversibel maar kunnen zich ontwikkelen tot ischemische beroerte of een hersenbloeding. Vertraging in de diagnose en behandeling kan leiden tot permanente neurologische gevolgen. Bij vermoeden van PRES dient ponesimod te worden gestopt.

Terugkeer van de ziekteactiviteit na stopzetting van de behandeling met ponesimod

In zeldzame gevallen is na stopzetting van de behandeling met een S1P-receptormodulator melding gemaakt van ernstige exacerbatie van de ziekte, waaronder *rebound* van de ziekte. Er moet rekening worden gehouden met de kans op ernstige exacerbatie van de ziekte na stopzetting van de behandeling met ponesimod. Patiënten moeten worden geobserveerd op een ernstige exacerbatie of terugkeer van hevige ziekteactiviteit na stopzetting van de behandeling met ponesimod en zo nodig moet een gepaste behandeling worden ingesteld (zie hierboven).

Hulpstoffen

Lactose

Ponvory bevat lactose (zie rubriek 2). Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antineoplastische, immunomodulerende of immunosuppressieve behandelingen

Ponesimod is niet onderzocht in combinatie met antineoplastische, immunomodulerende of immunosuppressieve behandelingen. Bij gelijktijdige toediening dient men voorzichtig te zijn vanwege het risico van additieve immuuneffecten tijdens een dergelijke behandeling en in de weken na toediening (zie rubriek 4.4).

Anti-aritmica, QT-verlengende geneesmiddelen, geneesmiddelen die de hartfrequentie kunnen verlagen

Ponesimod is niet onderzocht bij patiënten die QT-verlengende geneesmiddelen gebruikten (zie rubriek 4.4).

Bètablokkers

Het negatief chronotroop effect van gelijktijdige toediening van ponesimod en propranolol werd geëvalueerd in een speciale studie naar de farmacodynamiek en veiligheid. De toevoeging van ponesimod aan propranolol bij *steady-state* heeft een additief effect op de hartfrequentie.

In een geneesmiddel-interactiestudie werd het titratieschema van ponesimod (zie rubriek 4.2) toegepast bij proefpersonen die behandeld werden met propranolol (80 mg) eenmaal daags bij *steady-state*. In vergelijking met alleen ponesimod veroorzaakte de combinatie met propranolol na de eerste dosis ponesimod (2 mg) een afname van de hartslag met 12,4 slagen/min (90%-BI: -15,6 tot -9,1) in de gemiddelde hartfrequentie gemeten over een uur; de eerste dosis van ponesimod van 20 mg na optitratie veroorzaakte een afname van 7,4 slagen/min (90%-BI: -10,9 tot -3,9) in de gemiddelde hartfrequentie over een uur. In de farmacokinetiek van ponesimod of propranolol werden geen significante veranderingen waargenomen.

Vaccins

Vaccinaties kunnen minder werkzaam zijn als ze worden toegediend tijdens behandeling met ponesimod en tot 1 week nadat de behandeling is gestopt (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van levende verzwakte vaccins kan het risico van infectie in zich dragen en moet daarom worden vermeden tijdens ponesimod-behandeling en tot 1 week na het stoppen met de behandeling met ponesimod (zie rubriek 4.4).

Effect van andere geneesmiddelen op ponesimod

Het is onwaarschijnlijk dat geneesmiddelen die belangrijke CYP- of UGT-enzymen remmen, invloed hebben op de farmacokinetiek van ponesimod (zie rubriek 5.2).

Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer ponesimod gelijktijdig wordt toegediend met sterke CYP3A4- en UGT1A1-inductoren. Gelijktijdige toediening van carbamazepine 300 mg tweemaal daags (een sterke CYP3A4- en UGT1A1-inductor) bij *steady-state* verlaagde de C_{max} van ponesimod met 19,6% en de AUC met 25,7%. Deze afname is niet klinisch relevant.

Ponesimod is geen substraat van de transporteiwitten P-gp, BCRP, OATP1B1 of OATP1B3. Het is onwaarschijnlijk dat geneesmiddelen die deze transporteiwitten remmen, invloed hebben op de farmacokinetiek van ponesimod.

Effect van ponesimod op andere geneesmiddelen

Het is onwaarschijnlijk dat ponesimod en de metabolieten ervan enige klinisch relevante potentie vertonen voor geneesmiddelinteractie via CYP- of UGT-enzymen of via transporteiwitten (zie rubriek 5.2).

Orale anticonceptiva

Gelijktijdige toediening van ponesimod met een oraal hormonaal anticonceptivum (met 1 mg norethisteron/norethindron en 35 mcg ethinylestradiol) liet geen klinische relevante farmacokinetische interactie met ponesimod zien. Daarom wordt niet verwacht dat gelijktijdig gebruik van ponesimod de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva zal verminderen. Er zijn geen interactiestudies

uitgevoerd met orale anticonceptiva met andere progestagenen. Een effect van ponesimod op de blootstelling hiervan wordt echter niet verwacht.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij vrouwen

Ponvory is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3). Vóór aanvang van de behandeling met Ponvory bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moet daarom een negatieve uitslag van een zwangerschapstest zijn verkregen en dient informatie te worden verstrekt over de mogelijkheid van een ernstig risico voor de foetus en de noodzaak van effectieve anticonceptie tijdens behandeling met ponesimod. Aangezien het na het stoppen met de behandeling ongeveer 1 week duurt om ponesimod uit het lichaam te elimineren, kan het mogelijke risico voor de foetus aanwezig blijven en moeten vrouwen tijdens deze periode effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4).

In de checklist voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg staan ook specifieke maatregelen. Deze maatregelen moeten worden geïmplementeerd voordat ponesimod aan vrouwelijke patiënten wordt voorgeschreven en tijdens hun behandeling.

Als de behandeling met ponesimod wordt gestopt omdat de patiënt zwanger wil worden, moet rekening worden gehouden met de mogelijke terugkeer van de ziekteactiviteit (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Ponvory is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3). Hoewel er geen gegevens zijn over het gebruik van ponesimod bij zwangere vrouwen, is uit dieronderzoek reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Als een vrouw tijdens de behandeling zwanger wordt, moet de behandeling met ponesimod onmiddellijk worden gestopt. Er moet medische advies worden gegeven over het risico van schadelijke effecten op de foetus als gevolg van de behandeling (zie rubriek 5.3) en er moeten vervolgonderzoeken plaatsvinden.

Op basis van klinische ervaring bij patiënten die met een andere S1P-receptormodulator werden behandeld, is het gebruik in verband gebracht met een verhoogd risico op ernstige congenitale misvormingen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ponesimod of de metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Een studie bij lacterende ratten heeft aanwijzingen gegeven voor uitscheiding van ponesimod in moedermelk (zie rubriek 5.3). Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Ponvory mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Het effect van ponesimod op de vruchtbaarheid bij de mens is niet onderzocht. Gegevens uit preklinisch onderzoek wijzen er niet op dat ponesimod gepaard zou gaan met een verhoogd risico op verminderde vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ponvory heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn nasofaryngitis (19,7%), alanineaminotransferase verhoogd (17,9%) en bovensteluchtweginfectie (11%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die met ponesimod werden gemeld in gecontroleerde klinische studies en niet-gecontroleerde extensiestudies worden weergegeven in volgorde van frequentie, met de meest voorkomende reacties eerst. De volgende frequentiecategorieën zijn gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Systeem-/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen	nasofaryngitis, bovenste-luchtweginfectie	urine­weginfectie, bronchitis, influenza, rhinitis, luchtweginfectie, luchtweginfectie viraal, faryngitis, sinusitis, virale infectie, herpes zoster, laryngitis, pneumonie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		lymfopenie, lymfocytentelling verlaagd	
Psychische stoornissen		depressie, insomnia, angst	
Zenuwstelselaandoeningen		duizeligheid, hypo-esthesie, somnolentie, migraine, insult	
Oogaandoeningen		macula-oedeem	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		vertigo	
Hartaandoeningen			bradycardie
Bloedvataandoeningen		hypertensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		dyspneu, hoest	
Maag darmstelselaandoeningen		dyspepsie	droge mond
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		rugpijn, artralgie, pijn in extremiteit, ligamentverstuiking	gewrichtszwelling
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		vermoeidheid, pyrexie, oedeem perifeer, borstongemak	

Onderzoeken	alanine-aminotransferase verhoogd	aspartaataminotransferase verhoogd, hypercholesterolemie, leverenzym verhoogd, C-reefief proteïne verhoogd, transaminases verhoogd, cholesterol in bloed verhoogd	hyperkaliëmie
--------------------	-----------------------------------	---	---------------

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bradycardie

In de fase III-studie OPTIMUM (zie rubriek 5.1), trad bradycardie bij het instellen van de behandeling (op dag 1 sinusbradycardie/hartfrequentie minder dan 50 slagen/min op het ECG) op bij 5,8% van de met ponesimod behandelde patiënten, tegenover 1,6% van de patiënten die teriflunomide 14 mg kregen. Patiënten bij wie bradycardie optrad, waren in het algemeen asymptomatisch. Bradycardie verdween bij alle patiënten zonder interventie en het was niet nodig om te stoppen met de ponesimod-behandeling. Op dag 1 hadden 3 patiënten behandeld met ponesimod na toediening asymptomatisch een hartfrequentie lager dan of gelijk aan 40 slagen/min; alle 3 de patiënten hadden al in de uitgangssituatie een hartfrequentie onder 55 slagen/min.

Het instellen van een ponesimod-behandeling is geassocieerd met voorbijgaande vertragingen in de AV-geleiding die eenzelfde tijds patroon volgen als de waargenomen afname van de hartfrequentie tijdens de dosistitratie. De vertragingen in de AV-geleiding manifesteerden zich als een eerstegraads AV-blok (verlengd PR-interval op het ECG). Dit kwam in de OPTIMUM-studie voor bij 3,4% van de met ponesimod behandelde patiënten en bij 1,2% van de patiënten die teriflunomide 14 mg kregen. In de OPTIMUM-studie werd geen tweedegraads AV-blok type Mobitz-I (Wenckebach) waargenomen. De geleidingsstoornissen waren doorgaans voorbijgaand en asymptomatisch, verdwenen binnen 24 uur, verdwenen zonder interventie, en het was niet nodig om de ponesimod-behandeling stop te zetten.

Infecties

In de fase III-studie OPTIMUM (zie rubriek 5.1) was het totale infectiepercentage vergelijkbaar bij de patiënten behandeld met ponesimod en degenen die teriflunomide 14 mg kregen (respectievelijk 54,2% en 52,1%). Nasofaryngitis en virale infecties kwamen meer voor bij met ponesimod behandelde patiënten. Ernstige infecties (zowel in ernst: *serious*, als in gradatie: *severe*) traden op bij 1,6% van de met ponesimod behandelde patiënten, tegenover 0,9% van de patiënten die teriflunomide 14 mg kregen.

In de OPTIMUM-studie was het percentage herpesinfecties niet verschillend tussen de met ponesimod behandelde patiënten en diegenen die teriflunomide 14 mg kregen (4,8%).

Verlaging aantal lymfocyten in bloed

In de OPTIMUM-studie kreeg 3,2% van de met ponesimod behandelde patiënten een lager lymfocytenaantal dan $0,2 \times 10^9/l$, tegenover geen van de patiënten die teriflunomide 14 mg kregen, waarbij de waarden in het algemeen weer herstelden tot boven $0,2 \times 10^9/l$ terwijl ze op hun behandeling met ponesimod bleven.

Macula-oedeem

In de OPTIMUM-studie werd macula-oedeem gemeld bij 1,1% van de met ponesimod behandelde patiënten, tegenover geen van de patiënten die teriflunomide 14 mg kregen.

Verhoging van leverenzymen

In de OPTIMUM-studie steeg ALAT bij 17,3% van de met ponesimod behandelde patiënten tot drie keer de bovengrens van de normaalwaarde (*upper limit of normal*, ULN) en bij 4,6% tot vijf keer de ULN. Bij de patiënten die teriflunomide 14 mg kregen was dat respectievelijk bij 8,3% en 2,5%. ALAT steeg bij 0,7% van de met ponesimod behandelde patiënten tot acht maal ULN, tegenover 2,1%

van de patiënten die teriflunomide 14 mg kregen. De meerderheid van de verhogingen trad op binnen 6 of 12 maanden na aanvang van de behandeling. ALAT-waarden keerden terug tot normaal nadat ponesimod was gestopt. De meeste gevallen van ALAT-verhogingen tot $\geq 3 \times \text{ULN}$ werden weer normaal op de voortgezette ponesimod-behandeling, en de overige gevallen na beëindiging van de behandeling. In klinische studies werd ponesimod stopgezet als de verhoging hoger was dan een drievoudige verhoging en de patiënt symptomen vertoonde die verband houden met leverdisfunctie.

Respiratoire effecten

Dosisafhankelijke verlagingen van het geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV₁) werden waargenomen bij patiënten behandeld met ponesimod (zie rubriek 4.4). In de OPTIMUM-studie had van de met ponesimod behandelde patiënten een groter deel een verlaging van meer dan 20% t.o.v. de uitgangssituatie in percentage voorspeld FEV₁ dan van de patiënten die teriflunomide 14 mg kregen, namelijk respectievelijk 19,4% en 10,6%. De afname van percentage voorspeld FEV₁ na 2 jaar t.o.v. de uitgangssituatie was 8,3% bij met ponesimod behandelde patiënten tegenover 4,4% bij patiënten die teriflunomide 14 mg kregen. De veranderingen in FEV₁ en DL_{CO} bleken na stopzetting van de behandeling gedeeltelijk reversibel te zijn. In de OPTIMUM-studie stopten 7 patiënten met ponesimod vanwege pulmonale bijwerkingen (dyspneu). Ponesimod is onderzocht bij MS-patiënten met lichte tot matige astma of COPD. De veranderingen in FEV₁ waren in deze subgroep vergelijkbaar met de subgroep van patiënten zonder longziekte in de uitgangssituatie.

Verhoogde bloeddruk

In de OPTIMUM-studie hadden met ponesimod behandelde patiënten een gemiddelde verhoging van 2,9 mmHg in de systolische bloeddruk en van 2,8 mmHg in de diastolische bloeddruk, tegenover respectievelijk 2,8 mmHg en 3,1 mmHg bij patiënten die teriflunomide 14 mg kregen. Een verhoging in de bloeddruk met ponesimod werd voor het eerst opgemerkt na ongeveer 1 maand na het instellen van de behandeling en bleef bij voortgezette behandeling aanwezig. De bloeddrukwaarden na stopzetting van de ponesimod-behandeling wijzen op reversibiliteit. Hypertensie werd als bijwerking gemeld bij 10,1% van de met ponesimod behandelde patiënten en bij 9,0% van de patiënten die teriflunomide 14 mg kregen.

Huidneoplasmata

In de OPTIMUM-studie werd bij met ponesimod behandelde patiënten één geval gemeld van een maligne melanoom en twee gevallen van basaalcelcarcinoom (0,4%), tegenover één geval van basaalcelcarcinoom (0,2%) bij patiënten die teriflunomide 14 mg kregen. Een verhoogd risico op cutane maligniteiten is gemeld bij gebruik van een andere S1P-receptormodulator.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Symptomen en klachten

Bij patiënten die een overdosis ponesimod hebben ingenomen is het - in het bijzonder bij het beginnen of hervatten van de behandeling - belangrijk te letten op klachten en verschijnselen van zowel bradycardie als AV-geleidingsblok, mogelijk met monitoring gedurende de nacht. De hartfrequentie en bloeddruk dienen regelmatig gecontroleerd te worden, en er dienen ECG's te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1).

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor ponesimod. Noch dialyse, noch plasmawisseling zal resulteren in relevante verwijdering van ponesimod uit het lichaam. De verlaging van de hartfrequentie als gevolg van ponesimod kan worden omgekeerd door atropine.

In het geval van overdosering dient ponesimod te worden gestopt en dient een algemene ondersteunende behandeling te worden gegeven totdat de klinische toxiciteit is verminderd of verdwenen. Het is te adviseren een vergiftigingscentrum te raadplegen om de nieuwste aanbevelingen te verkrijgen voor het behandelen van een overdosis.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA50

Werkingsmechanisme

Ponesimod is een modulator van de sfingosine-1-fosfaatreceptor (een S1P-receptormodulator). Ponesimod bindt met hoge affiniteit aan de S1P-receptor 1, gelegen op lymfocyten.

Ponesimod blokkeert de capaciteit van lymfocyten om vanuit lymfeklieren te migreren. Hierdoor neemt het aantal lymfocyten in perifere bloed af. Het mechanisme waarmee ponesimod bij multiple sclerose therapeutische effecten uitoefent, kan te maken hebben met een verminderde migratie van lymfocyten naar het centraal zenuwstelsel.

Farmacodynamische effecten

Immuunsysteem

Bij gezonde vrijwilligers veroorzaakt ponesimod vanaf een eenmalige dosis van 5 mg een dosisafhankelijke afname van het aantal lymfocyten in perifere bloed, veroorzaakt door reversibele sekwestratie van lymfocyten in lymfoïde weefsels, waarbij de grootste afname 6 uur na toediening wordt waargenomen. Na 7 dagelijkse doses van 20 mg was de grootste afname in het absolute gemiddelde aantal lymfocyten tot 26% van de Ausgangssituatie (650 cellen/ μ l), waargenomen 6 uur na toediening. Dit treft subsets van B-cellen [CD19+] en T-cellen [CD3+] uit perifere bloed, T-helpercellen [CD3+CD4+] en cytotoxische T-cellen [CD3+CD8+], maar niet NK-cellen. T-helpercellen waren gevoeliger voor de effecten van ponesimod dan cytotoxische T-cellen.

Farmacokinetische/farmacodynamische modellering geeft aan dat het aantal lymfocyten bij >90% van de gezonde proefpersonen binnen 1 week na het stoppen met de behandeling met ponesimod terugkeerde naar het normale bereik. In het ontwikkelingsprogramma keerde het aantal perifere lymfocyten binnen 1 week na stopzetting van ponesimod terug naar het normale bereik.

In de OPTIMUM-studie was het aantal lymfocyten bij het eerste geplande vervolfbezoek (dag 15) na stopzetting van de behandeling met ponesimod bij 94% van de patiënten teruggekeerd naar het normale bereik en bij 99% van de patiënten tot boven $0,8 \times 10^9$ cellen/l.

Hartfrequentie en hartritme

Ponesimod veroorzaakt na aanvang van de behandeling een voorbijgaande dosisafhankelijke afname van de hartfrequentie en vertraging van de AV-geleiding (zie rubriek 4.4). De hartfrequentie neemt af tot een plateau bij doses hoger dan of gelijk aan 40 mg, en bradyaritmische gebeurtenissen (AV-blok) werden onder behandeling met ponesimod in hogere incidentie waargenomen dan bij placebo. Dit effect begint binnen het eerste uur na de toediening en is 2-4 uur na toediening maximaal. De hartfrequentie keert in het algemeen op dag 1, 4-5 uur na toediening, terug naar het niveau van voor de toediening en het effect neemt bij herhaalde toediening af, wat wijst op tolerantie.

Met de geleidelijke optitratie van ponesimod wordt de afname van de hartfrequentie minder uitgesproken en er werd geen tweedegraads AV-blok van type Mobitz-II of hogeregraads AV-blok waargenomen.

De afname van de hartfrequentie veroorzaakt door ponesimod kan worden omgekeerd door atropine.

Effect op het QT/QTc-interval en cardiale elektrofysiologie

In een grondig onderzoek naar de QT, met supra-therapeutische doses van 40 mg en 100 mg (respectievelijk 2-maal en 5-maal de aanbevolen onderhoudsdosis) ponesimod bij *steady-state*, leidde behandeling met ponesimod tot lichte verlenging van het individueel gecorrigeerde QT (QTcI)-interval, waarbij de bovengrens van het tweezijdige 90%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 11,3 ms (bij 40 mg) en 14,0 ms (bij 100 mg) was. Er was geen consistent signaal dat behandeling met ponesimod gepaard gaat met een verhoogde incidentie van QTcI-uitschieters, noch in de absolute waarden, noch in de verandering ten opzichte van de uitgangssituatie. Op basis van het verband tussen concentratie en effect wordt er geen klinisch relevant effect verwacht op het QTc-interval bij de therapeutische dosis van 20 mg (zie rubriek 4.4).

Longfunctie

Dosisafhankelijke afnames in absolute waarden van het geforceerd expiratoir volume in 1 seconde werden waargenomen bij met ponesimod behandelde proefpersonen en deze waren groter dan bij proefpersonen die placebo gebruikten (zie rubriek 4.8).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van ponesimod werd onderzocht in de fase III-studie OPTIMUM, een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde superioriteitsstudie met actieve controle en parallelle groepen bij patiënten met recidiverende MS (RMS) die gedurende 108 weken werden behandeld. In de studie werden patiënten opgenomen met recidiverend beloop van MS vanaf het begin (RRMS of SPMS met bovendien recidieven) en een score op de *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) van 0 tot 5,5, die in het voorgaande jaar ten minste één recidief hadden gehad, of twee recidieven in de voorgaande twee jaar, of met minstens één met gadolinium aangekleurde (*gadolinium-enhancing*, Gd+) laesie op een hersen-MRI binnen de voorgaande 6 maanden of in de uitgangssituatie.

Patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling eenmaal daags met ofwel ponesimod ofwel teriflunomide 14 mg, te beginnen met een 14-daagse dosistitratie (zie rubriek 4.2). Neurologische beoordelingen werden elke 12 weken uitgevoerd, en bovendien ten tijde van een vermoed recidief. Hersen-MRIs werden uitgevoerd in de uitgangssituatie en in de weken 60 en 108.

Het primaire eindpunt van de studie was het aantal recidieven op jaarbasis (*annualised relapse rate*, ARR) vanaf de uitgangssituatie tot het einde van de studie (EOS). De van tevoren gespecificeerde hiërarchische testvolgorde om op terug te vallen omvatte het primaire eindpunt en de secundaire eindpunten: cumulatieve aantal gecombineerde unieke actieve laesies (CUAL, gedefinieerd als nieuwe Gd+-T1-laesies plus nieuwe of groter wordende T2-laesies [zonder laesies dubbel te tellen]) vanaf de uitgangssituatie tot week 108; tijd tot 12-weekse *confirmed disability accumulation* (CDA) vanaf de uitgangssituatie tot EOS; tijd tot 24-weekse CDA vanaf de uitgangssituatie tot EOS. Een CDA op 12 weken was gedefinieerd als een toename van ten minste 1,5 in EDSS voor proefpersonen met een uitgangs-EDSS-score van 0, of een toename van ten minste 1,0 in EDSS voor proefpersonen met een uitgangs-EDSS-score van 1,0 tot 5,0, of een toename van ten minste 0,5 in EDSS voor proefpersonen met een uitgangs-EDSS-score van $\geq 5,5$, die na 12 weken was bevestigd.

In de OPTIMUM-studie werden 1 133 patiënten gerandomiseerd naar ofwel ponesimod (N=567) of teriflunomide 14 mg (N=566); 86,4% van de met ponesimod behandelde patiënten en 87,5% van de met teriflunomide 14 mg behandelde patiënten voltooiden de studie volgens het protocol. De demografische kenmerken en ziektekenmerken in de uitgangssituatie waren in beide behandelgroepen in evenwicht. In de uitgangssituatie was de gemiddelde leeftijd van de patiënten 37 jaar (standaarddeviatie 8,74), 97% was wit en 65% was vrouw. De gemiddelde ziekte duur was 7,6 jaar, het gemiddelde aantal recidieven in het voorgaande jaar was 1,3, en de gemiddelde EDSS-score was 2,6; 57% van de patiënten had nooit eerder een ziektemodificerende behandeling (*disease modifying treatment*, DMT) voor MS gehad. In de uitgangssituatie had 40% van de met ponesimod behandelde patiënten één of meer Gd+-T1-laesies op de hersen-MRI (gemiddeld 1,9).

De resultaten worden weergegeven in tabel 3. Analyse van de patiëntenpopulaties met verschillende uitgangsniveaus van ziekteactiviteit, waaronder ook actieve en zeer actieve ziekte, liet zien dat de werkzaamheid van ponesimod op de primaire en secundaire eindpunten daarbij consistent was met die in de totale populatie.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten in de OPTIMUM-studie

	ponesimod 20 mg	teriflunomide 14 mg
Klinisch eindpunt	N=567	N=566
Primair eindpunt		
Gemiddelde <i>Annualised Relapse Rate</i> ^a	0,202	0,290
Relatieve reductie	30,5% (p=0,0003)* (95%-CL's: 15,2%; 43,0%)	
Patiënten met ten minste één bevestigd recidief	29,3%	39,4%
Secundaire eindpunten		
<i>Confirmed Disability Accumulation (CDA)</i> ^b	N=567	N=566
Patiënten ^b met 12-weekse CDA	10,8%	13,2%
Relatief risicoreductie ^c	17% (p=0,2939) (95%-CL's: -18%; 42%)	
Patiënten ^b met 24-weekse CDA	8,7%	10,5%
Relatief risicoreductie ^c	16% (p=0,3720) (95%-CL's: -24%; 43%)	
MRI-eindpunten		
Cumulatieve aantal <i>Combined Unique Active Lesions (CUAL's)</i>	N=539	N=536
Gemiddeld aantal CUAL's per jaar ^d	1,41	3,16
Relatieve reductie	56% (p<0,0001)* (95%-CL's: 45,8%; 63,6%)	

Alle analyses zijn gebaseerd op de volledige analyseset (FAS). Deze bevat alle gerandomiseerde patiënten. 'N' betreft het aantal patiënten dat in elk van de eindpuntanalyses is opgenomen, per behandelgroep.

^a Gedefinieerd als bevestigde recidieven per jaar tot het einde van de studie (negatief binomiaal regressiemodel met stratificatievariabelen (EDSS ≤ 3,5 versus EDSS > 3,5; DMT binnen de laatste 2 jaar voor randomisatie [Ja/Nee]) en het aantal recidieven in het jaar voorafgaand aan de opname in de studie (<=1, >=2) als covariabelen)

^b Op basis van de tijd tot de eerste 12-weekse/24-weekse CDA-gebeurtenis tot het einde van de studie (Kaplan-Meier schattingen in week 108)

^c Gedefinieerd als tijd tot 12-weekse/24-weekse CDA vanaf de uitgangssituatie tot het einde van de studie (*Stratified Cox proportional hazard model*, p-waarde gebaseerd op de *stratified log rank test*). Twee van tevoren geplande indirecte vergelijkingsmethodes toonden beide een consistent klinisch betekenisvol effect van ponesimod in vergelijking met placebo op de tijd tot de eerste 12-weekse CDA, de *Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC)*-benadering toonde dat ponesimod de 12-weekse CDA met 40% reduceerde in vergelijking met placebo (*hazard ratio*: 0,60 [95%-BI: 0,34; 1,05]) en de *Model-Based Meta-Analysis (MBMA)* liet zien dat ponesimod het risico van de 12-weekse CDA met 39% reduceerde in vergelijking met placebo (*hazard ratio*: 0,61 [95%-CL's: 0,47; 0,80]).

^d Gedefinieerd als nieuwe Gd+ T1-laesies plus nieuwe of groter wordende T2-laesies [zonder laesies dubbel te tellen] per jaar van de uitgangssituatie tot week 108 (negatief binomiaal regressiemodel met stratificatiefactoren en Gd+-T1-laesies (aanwezig/afwezig) in de uitgangssituatie als covariabelen)

* Statistisch significant volgens de van tevoren vastgestelde teststrategie op multiplicititeit, CL's: *Confidence Limits*

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ponvory in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met multiple sclerose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van ponesimod is bij gezonde proefpersonen en proefpersonen met multiple sclerose gelijk.

Het farmacokinetische profiel van ponesimod toonde 'lage tot matige' interindividuele variabiliteit, ongeveer 6% - 33% en 'lage' intra-individuele variabiliteit, ongeveer 12% - 20%.

Absorptie

De tijd waarin de maximale plasmaconcentratie van ponesimod wordt bereikt, is 2-4 uur na toediening. De absolute orale biologische beschikbaarheid van een dosis van 10 mg is 83,8%.

Effect van voedsel

Voedsel heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van ponesimod. Daarom kan ponesimod met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Na intraveneuze toediening aan gezonde proefpersonen is het distributievolume van ponesimod bij *steady-state* 160 liter.

Ponesimod wordt in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten (>99%) en wordt voornamelijk (78,5%) verdeeld naar de plasmafractie van volbloed. Dierstudies laten zien dat ponesimod de bloed-hersenbarrière gemakkelijk passeert.

Biotransformatie

Ponesimod wordt bij de mens uitgebreid gemetaboliseerd voordat het wordt uitgescheiden, hoewel onveranderd ponesimod het belangrijkste circulerende onderdeel in plasma was. Twee inactieve circulerende metabolieten, M12 en M13, zijn ook in plasma bij de mens aangetoond. M13 is verantwoordelijk voor ongeveer 20% van de totale blootstelling aan actief geneesmiddel en M12 voor 6%. Beide metabolieten zijn inactief op de S1P-receptoren in concentraties die worden bereikt met therapeutische doses van ponesimod.

In-vitro-studies met preparaten van menselijke lever geven aan dat ponesimod wordt gemetaboliseerd door meerdere, afzonderlijke enzymsystemen, waaronder diverse CYP450- (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A en CYP4F12), UGT- (voornamelijk UGT1A1 en UGT2B7) en non-CYP450-oxidatieve enzymen, zonder opvallend grote bijdrage van enig afzonderlijk enzym.

In-vitro-onderzoeken geven aan dat ponesimod en zijn metaboliet M13 bij de therapeutische dosis van 20 mg eenmaal daags geen klinisch relevante geneesmiddelinteractiecapaciteit vertoont voor CYP- of UGT-enzymen of transporteiwitten.

Eliminatie

Na een eenmalige intraveneuze toediening is de totale klaring van ponesimod 3,8 liter/uur. De eliminatiehalfwaardetijd na orale toediening is ongeveer 33 uur.

Na een eenmalige orale toediening van ¹⁴C-ponesimod werd 57% tot 80% van de dosis teruggevonden in feces (16% als onveranderd ponesimod), en 10% tot 18% in urine (geen onveranderd ponesimod).

Lineariteit/non-lineariteit

Na orale toediening van ponesimod namen de C_{max} en de AUC ongeveer dosisgerelateerd toe in het onderzochte dosisbereik (1-75 mg). Bij *steady-state* zijn de waarden ongeveer 2,0 tot 2,6 maal hoger dan met een eenmalige dosis en worden bereikt na 4 dagen toediening van de onderhoudsdosis van ponesimod.

Specifieke patiëntengroepen

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Bij volwassen proefpersonen met matige of ernstige nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring (CrCl) zoals bepaald met de Cockcroft-Gault-formule tussen 30 en 59 ml/min voor matige en <30 ml/min voor ernstige), waren er geen significante veranderingen in de C_{max} en AUC van ponesimod in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie (CrCl>90 ml/min). Het effect van dialyse op de farmacokinetiek van ponesimod is niet onderzocht. Als gevolg van de hoge binding aan plasma-eiwitten (meer dan 99%) van ponesimod, wordt niet verwacht dat dialyse de totale en ongebonden ponesimod-concentratie verandert en op basis van deze overwegingen wordt niet verwacht dat dosisaanpassingen nodig zijn.

Leverfunctiestoornis

Bij volwassen proefpersonen zonder MS, met lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis (respectievelijk Child-Pugh-klasse A, B en C, N=8 in elke categorie) was de $AUC_{0-\infty}$ van ponesimod respectievelijk verhoogd met een factor 1,3, 2,0 en 3,1 in vergelijking met gezonde proefpersonen. Op basis van de farmacokinetische populatiebeoordeling in een grotere groep proefpersonen (N=1 245), waaronder 55 proefpersonen met MS met lichte leverinsufficiëntie (ingedeeld op basis van de criteria van de *National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group*) was de schatting een 1,1-voudige toename van de $AUC_{0-\infty}$ van ponesimod bij deze groep in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie.

Ponesimod is gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis, aangezien de risico's op bijwerkingen groter kunnen zijn.

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse A).

Leeftijd

De resultaten uit een farmacokinetische populatieanalyse gaf aan dat leeftijd (bereik: 17 tot 65 jaar) geen significant effect heeft op de farmacokinetiek van ponesimod. Ponesimod is niet onderzocht bij de populatie van ouderen (>65 jaar).

Geslacht

Geslacht heeft geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van ponesimod.

Ras

Er werden geen klinisch relevante farmacokinetische verschillen waargenomen tussen Japanse en Kaukasische of zwarte en witte proefpersonen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In de long werden voorbijgaande adaptieve pulmonale histiocytose en toegenomen longgewicht waargenomen bij muizen, ratten en honden na 4 weken toediening van ponesimod, maar na 13 tot 52 weken toediening waren die bevindingen niet langer aanwezig of ze waren minder uitgesproken. De *no-observed-adverse-effect-levels* (NOAEL's) voor longverschijnselen werden vastgesteld in toxiciteitsstudies van 4 weken bij ratten en honden en deze NOAEL's gingen gepaard met waarden voor C_{max} en AUC_{0-24} die vergelijkbaar waren met of lager waren dan die bij systemische blootstelling bij de mens na gebruik van de aanbevolen dosis voor de mens (*recommended human dose*, RHD) van 20 mg/dag.

Bij de hond waren arteriële laesies die werden waargenomen in het hart, secundair aan hemodynamische veranderingen. De hond staat erom bekend bijzonder gevoelig te zijn voor hemodynamische veranderingen in het hart en de toxiciteit die daarmee gepaard gaat, is mogelijk soortspecifiek en niet voorspellend voor een risico bij de mens. In vergelijking met systemische

blootstelling bij de mens bij de RHD van 20 mg/dag was de NOAEL bij de hond 4,3 en 6,2 maal de systemische blootstelling bij de mens op basis van respectievelijk de AUC₀₋₂₄ en de C_{max}.

Genotoxiciteit en carcinogeniciteit

Ponesimod vertoonde *in vitro* en *in vivo* geen genotoxisch potentieel.

Carcinogeniciteitsstudies met orale inname van ponesimod en met een duur tot 2 jaar werden uitgevoerd bij muizen en ratten. Bij ratten werden geen neoplastische laesies waargenomen tot bij de hoogste geteste dosis, overeenkomend met een plasmablootstelling aan ponesimod (AUC) die 18,7 keer hoger is dan bij de mens bij de RHD van 20 mg. Bij muizen verhoogde ponesimod de gezamenlijke totale incidentie van hemangiosarcoom en hemangioom bij alle behandelde mannelijke dieren en bij de vrouwelijke dieren die een hoge dosis kregen. De laagste dosis die bij vrouwelijke dieren werd getest, is het *no-observed-effect-level* (NOEL) voor carcinogenese en de AUC₀₋₂₄ is 2,4 keer de systemische blootstelling bij de mens bij de RHD van 20 mg.

Vruchtbaarheid en reproductietoxiciteit

Ponesimod had geen effect op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten bij plasmablootstellingsniveaus (AUC) tot ongeveer 18 keer (voor mannelijke ratten) en 31 keer (voor vrouwelijke ratten) de niveaus bij de mens bij de RHD van 20 mg/dag.

Wanneer ponesimod oraal werd toegediend aan zwangere ratten tijdens de periode van de organogenese, werden de embryo-foetale overleving, de groei en de morfologische ontwikkeling ernstig beperkt. Teratogene effecten met grote skelet- en viscerale afwijkingen werden eveneens waargenomen. Wanneer ponesimod oraal werd toegediend aan zwangere konijnen tijdens de periode van de organogenese, werd een geringe toename opgemerkt in verlies na de innesteling en in bevindingen bij de foetus (op de viscera en het skelet). De plasmablootstelling (AUC) bij ratten en konijnen bij de NOAEL (1 mg/kg/dag bij beide soorten) is lager dan die bij de mens bij de RHD van 20 mg/dag.

Wanneer ponesimod oraal werd toegediend aan vrouwelijke ratten tijdens de hele zwangerschap en lactatieperiode, werden bij de hoogste geteste dosis bij het nageslacht verminderde overleving en gewichtstoename van de jongen en vertraagde seksuele rijping waargenomen. Bij de F1-vrouwelijke dieren was vruchtbaarheid verminderd. De AUC₀₋₂₄ bij de NOAEL van 10 mg/kg/dag is 1,2 tot 1,5 keer die bij de mens bij de RHD van 20 mg/dag. Ponesimod was aanwezig in het plasma van de F1-jongen, wat wijst op blootstelling vanuit de moedermelk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Croscarmellose natrium
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Povidon K30
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Natriumlaurylsulfaat

Filmomhulling

Hypromellose 2910
Lactosemonohydraat
Macrogol 3350
Titaandioxide

Triacetine

Ponvory 3 mg filmomhulde tabletten

IJzeroxide rood (E172)

IJzeroxide geel (E172)

Ponvory 4 mg filmomhulde tabletten

IJzeroxide rood (E172)

Zwart ijzeroxide (E172)

Ponvory 5 mg filmomhulde tabletten

Zwart ijzeroxide (E172)

IJzeroxide geel (E172)

Ponvory 7 mg filmomhulde tabletten

IJzeroxide rood (E172)

IJzeroxide geel (E172)

Ponvory 8 mg filmomhulde tabletten

IJzeroxide rood (E172)

Zwart ijzeroxide (E172)

Ponvory 9 mg filmomhulde tabletten

IJzeroxide rood (E172)

Zwart ijzeroxide (E172)

IJzeroxide geel (E172)

Ponvory 10 mg filmomhulde tabletten

IJzeroxide rood (E172)

IJzeroxide geel (E172)

Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten

IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De Alu/alu-blisters met droogmiddel bestaan uit een gelamineerde koud vormgegeven aluminium film met geïntegreerd droogmiddel en een gelamineerde doordruk-afdekfilm van Alu.

Startverpakking

Elke blisterverpakking van 14 filmomhulde tabletten voor een behandelingsschema van 2 weken bevat:

2 filmomhulde tabletten van 2 mg

2 filmomhulde tabletten van 3 mg

2 filmomhulde tabletten van 4 mg
1 filmomhulde tablet van 5 mg
1 filmomhulde tablet van 6 mg
1 filmomhulde tablet van 7 mg
1 filmomhulde tablet van 8 mg
1 filmomhulde tablet van 9 mg
3 filmomhulde tabletten van 10 mg

Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten (onderhoudsverpakking)

Verpakking met 28 filmomhulde tabletten of multiverpakking met 84 (3 verpakkingen van 28) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 mei 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Ponvory in elke lidstaat moet de vergunninghouder de inhoud en de indeling van het educatieve programma, met inbegrip van communicatiemedia, distributiemodaliteiten en alle overige aspecten van het programma, afstemmen met de nationale bevoegde instantie.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Ponvory in de handel is, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die van plan zijn Ponvory voor te schrijven een informatiepakket voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg ontvangt, bestaande uit:

- informatie over waar men de meest recente Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) kan vinden;

- checklist voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg;
- gids voor patiënten/verzorgers;
- herinneringskaart voor patiënten met betrekking tot zwangerschap.

Checklist voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De checklist voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moet de volgende kernpunten bevatten.

- Dosisverhoging bij het instellen van de behandeling:
 - Begin de behandeling op dag 1 met één tablet van 2 mg oraal eenmaal daags en vervolg met het 14-daagse titratieschema zoals uiteengezet in de volgende tabel:

Titratiedag	Dagelijkse dosis
Dag 1 en 2	2 mg
Dag 3 en 4	3 mg
Dag 5 en 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 en 14	10 mg

Na het voltooien van de dosistitratie is de aanbevolen onderhoudsdosis van Ponvory één tablet van 20 mg eenmaal daags oraal.

- Hervatting met Ponvory na onderbreking van de behandeling tijdens de dosistitratie of de onderhoudsperiode
 - Als er minder dan 4 achtereenvolgende doses zijn gemist, hervat de behandeling dan met de eerste gemiste dosis.
 - Als er 4 of meer achtereenvolgende doses zijn gemist, begin dan opnieuw met de behandeling met dag 1 (2 mg) van het titratieschema (nieuwe startverpakking).

Als er 4 of meer achtereenvolgende doses van ponesimod zijn gemist tijdens de titratie- of de onderhoudsperiode, wordt dezelfde monitoring van de eerste toediening aanbevolen als bij het instellen van de behandeling.
- Vereisten voor controle vóór aanvang van de behandeling

Voor toediening van de eerste dosis van Ponvory

- Maak een electrocardiogram (ECG) om vast te stellen of monitoring bij toediening van de eerste dosis nodig is. Bij patiënten met bepaalde vooraf bestaande aandoeningen wordt monitoring aanbevolen bij toediening van de eerste dosis (zie hieronder).
- Bekijk de uitslagen van een volledige bloedtelling (*complete blood count*, CBC) met differentiatie (inclusief het aantal lymfocyten) verkregen binnen 6 maanden voor aanvang van de behandeling of na stopzetting van de voorgaande behandeling.
- Voer een leverfunctietest uit (transaminases, bilirubine) binnen 6 maanden voor aanvang van de behandeling.
- Laat voor aanvang van de behandeling de fundus onderzoeken, inclusief de macula. Behandeling met Ponvory dient niet te worden ingesteld bij patiënten met macula-oedeem totdat dit is verdwenen.
- Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moet vóór aanvang van de behandeling met Ponvory een zwangerschapstest met een negatieve uitslag beschikbaar zijn.
- Voer een antilichaamtest uit op het varicella-zostervirus (VZV) bij patiënten die geen door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg bevestigde voorgeschiedenis hebben van varicella of zonder documentatie van een volledige vaccinatiekuur tegen VZV. Bij een negatieve test wordt minstens 4 weken voor aanvang van de behandeling met

Ponvory VZV-vaccinatie aanbevolen zodat er gelegenheid is het volledige effect van de vaccinatie te laten optreden.

- Bij patiënten met ernstige actieve infectie dient het begin van de toediening van Ponvory te worden uitgesteld, totdat de infectie is verdwenen.
- Ga de huidige en eerdere medicaties na. Als patiënten antineoplastische, immunosuppressieve of immunomodulerende behandelingen krijgen, of als er sprake is van een voorgeschiedenis van eerder gebruik van deze geneesmiddelen, houd dan rekening met mogelijke onbedoelde additieve effecten op het immuunsysteem voordat met de behandeling wordt begonnen.
- Bepaal of patiënten geneesmiddelen gebruiken die de hartfrequentie of de atrioventriculaire (AV) geleiding kunnen vertragen.

Monitoring bij toediening van de eerste dosis

- Aanbevolen voor patiënten met sinusbradycardie (hartfrequentie <55 slagen per minuut [slagen/min]), een eerstegraads AV-blok of tweedegraads AV-blok type Mobitz-I, of een voorgeschiedenis van een myocardinfarct of hartfalen meer dan 6 maanden voor aanvang van de behandeling, die in stabiele toestand zijn.
 - Monitor patiënten na de eerste toediening gedurende 4 uur op klachten en verschijnselen van bradycardie met minimaal eenmaal per uur een meting van de pols en de bloeddruk.
 - Maak bij deze patiënten een ECG aan het eind van de observatieperiode van 4 uur.
 - Ga in de volgende gevallen door met de monitoring totdat de bevindingen zijn verdwenen:
 - hartfrequentie op 4 uur na toediening < 45 slagen/min;
 - hartfrequentie op 4 uur na toediening geeft de laagste waarde na de toediening;
 - het ECG op 4 uur na toediening toont een nieuw tweede- of hogeregraads AV-blok.
 - Als farmacologische behandeling nodig is, ga dan 's nachts door met monitoring en herhaal de 4-uurse monitoring na toediening van de tweede dosis.
- Bij de volgende patiënten dient vóór het instellen van Ponvory een cardioloog te worden geraadpleegd om de algehele voordelen en risico's en de meest geschikte strategie voor monitoring te bepalen:
 - patiënten met aanzienlijke QT-verlenging ($QTc > 500$ msec) of die al worden behandeld met QT-verlengende geneesmiddelen met bekende aritmie-inducerende eigenschappen (risico op *torsade de pointes*);
 - patiënten met atriumfladderen/-fibrilleren of met aritmieën behandeld met anti-aritmica klasse Ia (bijv. kinidine, procaïnamide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol);
 - patiënten met instabiele ischemische hartziekte, gedecompenseerd hartfalen dat optrad meer dan 6 maanden voor het instellen van de behandeling, een voorgeschiedenis van hartstilstand, cerebrovasculaire ziekte (TIA, beroerte meer dan 6 maanden voor het instellen van de behandeling), en hypertensie die niet onder controle is. Aangezien aanzienlijke bradycardie bij deze patiënten mogelijk slecht wordt verdragen, wordt behandeling niet aanbevolen;
 - patiënten met een voorgeschiedenis van tweedegraads AV-blok type Mobitz-II of een hogeregraads AV-blok, sick-sinussyndroom, of een sino-atriaal hartblok;
 - patiënten met een voorgeschiedenis van terugkerende syncope of symptomatische bradycardie.
 - Houd bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met geneesmiddelen die de hartfrequentie vertragen (bijv. bètablokkers, non-dihydropyridine calciumkanaalblokkers [diltiazem en verapamil], en andere geneesmiddelen die de hartfrequentie kunnen vertragen zoals digoxine) rekening met de mogelijke noodzaak om over te stappen op geneesmiddelen die de hartfrequentie niet verlagen. Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen tijdens het instellen van Ponvory kan gepaard gaan met ernstige bradycardie en een hartblok.

- Ponvory is gecontra-indiceerd bij de volgende patiënten:
 - patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen;
 - patiënten in een immunodeficiënte toestand;
 - patiënten die de laatste 6 maanden een myocardinfarct, instabiele angina pectoris, beroerte, TIA, gedecompenseerd hartfalen waarvoor ziekenhuisopname was vereist, of hartfalen klasse III of IV volgens de *New York Heart Association* (NYHA) hebben doorgemaakt;
 - patiënten met een tweedegraads atrioventriculair (AV) blok type Mobitz-II, of derdegraads AV-blok, of sick-sinussyndroom, tenzij de patiënt een functionerende pacemaker heeft;
 - patiënten met ernstige actieve infecties en patiënten met actieve chronische infecties;
 - patiënten met actieve maligniteiten;
 - patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornis (respectievelijk Child-Pugh-klasse B en C);
 - vrouwen die zwanger zijn en vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken.
- Ponvory verlaagt het aantal lymfocyten in perifeer bloed. Voordat behandeling wordt ingesteld, dienen de uitslagen te worden beoordeeld van een volledige bloedtelling met differentiatie (inclusief het aantal lymfocyten) verkregen binnen 6 maanden voor aanvang van de behandeling of na stopzetting van de voorgaande behandeling. Er wordt ook aanbevolen om tijdens de behandeling periodiek een volledige bloedtelling uit te voeren. Een absoluut lymfocytenaantal van $<0,2 \times 10^9/l$ dient, indien bevestigd, te leiden tot een onderbreking van de behandeling met Ponvory totdat de waarden gestegen zijn tot $>0,8 \times 10^9/l$; op dat punt kan hervatting van de behandeling met Ponvory worden overwogen.
- Ponvory heeft een immuunonderdrukkend effect waardoor patiënten een verhoogd risico hebben op infecties, inclusief opportunistische infecties die fataal kunnen zijn, en kan het risico op het ontstaan van maligniteiten verhogen, in het bijzonder huidmaligniteiten. Patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden, vooral degenen met gelijktijdig aanwezige aandoeningen of bekende risicofactoren, zoals eerdere immunosuppressieve behandeling. Stopzetting van de behandeling bij patiënten met een verhoogd risico op infecties of maligniteiten dient per geval te worden overwogen.
 - Stel aanvang van de behandeling met Ponvory uit bij patiënten met ernstige actieve infecties totdat deze zijn verdwenen. Tijdens een ernstige infectie dient opschorting van de behandeling te worden overwogen. Antineoplastische, immunomodulerende of immunosuppressieve behandelingen dienen met voorzichtigheid te worden toegediend tijdens behandeling met Ponvory, vanwege het risico van additieve effecten op het immuunsysteem, ook bij patiënten met een voorgeschiedenis van eerder gebruik. Om dezelfde reden dient een beslissing om langdurige gelijktijdige behandeling met corticosteroiden toe te passen, alleen te worden genomen na zorgvuldige afweging en de halfwaardetijd en werkingswijze van geneesmiddelen met langdurige immuneeffecten dienen in overweging te worden genomen bij het omschakelen van deze geneesmiddelen.
 - Het wordt aanbevolen waakzaam te zijn voor huidmaligniteiten. Waarschuw patiënten om zich niet zonder bescherming bloot te stellen aan zonlicht en uv-licht. Patiënten mogen geen gelijktijdige fotherapie met ultraviolet-B (uv-B)-straling of psoralen en ultraviolet-A (PUVA)-fotochemotherapie krijgen. Patiënten met vooraf bestaande huidstoornissen en patiënten met nieuwe of veranderende huidlaesies dienen te worden verwezen naar een dermatoloog voor gepaste controle.
- Patiënten dienen geïnstrueerd te worden klachten en verschijnselen van infecties tijdens behandeling en tot 1 week na de laatste dosis van Ponvory onmiddellijk aan hun voorschrijvend arts te melden. Artsen moeten ook waakzaam zijn voor klachten en symptomen van infectie.
 - Als cryptokokkenmeningitis (CM) wordt vermoed, dient behandeling met Ponvory te worden opgeschort totdat een cryptokokkeninfectie is uitgesloten. Als CM wordt gediagnosticeerd, dient een gepaste behandeling te worden ingesteld.

Gevallen van fatale CM en gedissemineerde cryptokokkeninfectie zijn gemeld bij patiënten behandeld met andere sfigosine-1-fosfaat (S1P)-receptormodulatoren.

- Artsen dienen waakzaam te zijn voor klinische klachten en symptomen of voor MRI-bevindingen die wijzen op progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), een opportunistische virale infectie van de hersenen veroorzaakt door het John Cunningham-polyomavirus. Als PML wordt vermoed, moet de behandeling met Ponvory worden onderbroken totdat PML is uitgesloten. Als PML wordt bevestigd, moet behandeling met Ponvory worden gestaakt.

Er zijn gevallen van PML gemeld bij patiënten behandeld met een andere S1P-receptormodulator en andere behandelingen voor multiple sclerose (MS).

- Gebruik van levende, verzwakte vaccins kan het risico van infectie in zich dragen en dient daarom te worden vermeden tijdens behandeling met Ponvory en tot 1 week na het stoppen van de behandeling. Als immunisatie met een levend, verzwakt vaccin is vereist, moet de behandeling met Ponvory vanaf 1 week voor tot 4 weken na een geplande vaccinatie worden onderbroken.
- Een oftalmologisch onderzoek van de fundus, inclusief de macula, wordt aanbevolen bij alle patiënten:
 - voorafgaand aan het instellen van de behandeling met Ponvory;
 - op elk tijdstip als een patiënt tijdens de behandeling met Ponvory een verandering in het gezichtsvermogen meldt. Behandeling met ponesimod mag niet worden ingesteld bij patiënten met macula-oedeem voordat dit is verdwenen. Patiënten die zich presenteren met visusymptomen van macula-oedeem dienen onderzocht te worden; als macula-oedeem wordt bevestigd, dient de behandeling met Ponvory te worden gestopt. Als het macula-oedeem is genezen, dienen de mogelijke voordelen en risico's van Ponvory te worden overwogen voordat de behandeling wordt hervat.
 - Bij patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis of diabetes mellitus dient de fundus, inclusief de macula, vóór het instellen van de behandeling met Ponvory te worden onderzocht en tijdens de behandeling regelmatig te worden gevolgd.
- Ponvory is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken.
 - Bij vrouwen die zwanger kunnen worden moet voor het instellen van de behandeling een negatieve uitslag van een zwangerschapstest beschikbaar zijn; tijdens de behandeling moet het testen op zwangerschap met gepaste tussenpozen worden herhaald.
 - Voor aanvang van de behandeling en tijdens de behandeling met Ponvory dient aan vrouwen die zwanger kunnen worden informatie te worden verstrekt over de mogelijkheid van een ernstig risico voor de foetus en de noodzaak van effectieve anticonceptie tijdens behandeling met Ponvory, gefaciliteerd door de *herinneringskaart voor patiënten met betrekking tot zwangerschap*.
 - Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten tijdens behandeling met Ponvory en gedurende minimaal 1 week na stopzetting van de behandeling effectieve anticonceptie gebruiken.
 - Minimaal 1 week voordat een vrouw wil proberen zwanger te worden, moet behandeling met Ponvory worden gestopt.
 - De ziekteactiviteit kan terugkeren als behandeling met Ponvory is stopgezet vanwege zwangerschap of omdat de vrouw wil proberen zwanger te worden.
 - Als een vrouw tijdens de behandeling zwanger wordt, moet de behandeling met Ponvory onmiddellijk worden gestopt. Er moet medisch advies worden gegeven over het risico van schadelijke effecten op de foetus als gevolg van de behandeling en er moeten vervolgonderzoeken plaatsvinden.
 - Ponvory mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

- Artsen worden aangemoedigd om zwangere patiënten op te nemen in het Ponvory *Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring* (POEM) zwangerschapsregister; zwangere vrouwen kunnen ook zichzelf daarvoor aanmelden.
- Verhoging van transaminases en bilirubine kan optreden bij patiënten die Ponvory gebruiken. Voor aanvang van de behandeling dienen de uitslagen te worden bekeken van een leverfunctietest van binnen de laatste 6 maanden. Patiënten die tijdens behandeling met Ponvory symptomen krijgen die mogelijk wijzen op leverdisfunctie, dienen te worden gecontroleerd op levertoxiciteit, en behandeling dient te worden stopgezet als significante leverschade is bevestigd (bijv. bij alanineaminotransferase [ALAT] > 3 x de bovengrens van normaal (*upper limit of normal*, ULN) en bij totaalbilirubine > 2 x ULN).
- Ponvory kan een afname van de longfunctie veroorzaken. Tijdens behandeling met Ponvory dient spirometrische evaluatie van de respiratoire functie te worden uitgevoerd indien klinisch geïndiceerd.
- Tijdens behandeling met Ponvory dient de bloeddruk regelmatig te worden gemeten.
- Bij patiënten behandeld met Ponvory zijn insulsten gemeld. Artsen dienen waakzaam te zijn voor insulsten, in het bijzonder bij die patiënten met een voorgeschiedenis van insulsten of een geschiedenis van epilepsie in de familie.
- Zeldzame gevallen van het posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met een sfinosine-1-fosfaat (S1P)-receptormodulator. Als een met ponesimod behandelde patiënt enige onverwachte neurologische of psychiatrische klachten en verschijnselen zou ontwikkelen, klachten en verschijnselen die kunnen wijzen op een toename van intracraniale druk, of versnelde neurologische achteruitgang, dan dient de arts direct een volledig lichamelijk en neurologisch onderzoek in te plannen en een MRI te overwegen. Symptomen van PRES zijn gewoonlijk reversibel maar kunnen zich ontwikkelen tot ischemische beroerte of een hersenbloeding. Vertraging in de diagnose en behandeling kan leiden tot permanente neurologische gevolgen. Bij vermoeden van PRES dient Ponvory te worden gestopt.

Gids voor patiënten/verzorgers

De gids voor patiënten/verzorgers moet de volgende kernpunten bevatten.

- Wat is Ponvory en hoe werkt het?
- Wat is multiple sclerose?
- Patiënten moeten de bijsluiter zorgvuldig lezen voordat zij met de behandeling beginnen en moeten hem bewaren voor het geval zij hem tijdens de behandeling weer nodig hebben.
- Bij patiënten moet een ECG worden gemaakt voordat ze de eerste dosis Ponvory krijgen, om vast te stellen of monitoring bij toediening van de eerste dosis nodig is. Ook moet er een ECG worden gemaakt voor herstart van de behandeling als er 4 of meer achtereenvolgende doses zijn gemist.
- Als ze beginnen met de behandeling met Ponvory, moeten patiënten een startverpakking gebruiken en het 14-daagse titratieschema volgen.
- Patiënten moeten na de eerste dosis Ponvory alle klachten en verschijnselen die kunnen wijzen op een langzame hartslag (bijv. duizeligheid, draaiduizeligheid, misselijkheid en hartkloppingen) onmiddellijk melden aan hun voorschrijvend arts.
- Patiënten moeten hun voorschrijvend arts raadplegen in het geval van onderbreking van de behandeling (d.w.z. als er 4 of meer achtereenvolgende doses zijn gemist). Patiënten mogen niet opnieuw met de behandeling met Ponvory beginnen zonder advies te vragen van hun voorschrijvend arts, aangezien het kan zijn dat ze de behandeling opnieuw moeten beginnen met een nieuwe startverpakking.

- Voordat ze hun eerste dosis Ponvory krijgen, moeten patiënten een recente (i.e. niet ouder dan 6 maanden of na stoppen van de voorgaande behandeling) bloedtest van de bloedcellen hebben.
 - Patiënten die geen infectie met VZV (waterpokken) hebben gehad of die niet eerder tegen VZV zijn gevaccineerd moeten worden getest en zo nodig wordt aangeraden zich minimaal 4 weken voordat ze met de behandeling met Ponvory beginnen, te laten inenten.
 - Patiënten moeten tijdens behandeling met Ponvory en tot 1 week na de laatste dosis Ponvory alle klachten en symptomen van infectie onmiddellijk melden aan hun voorschrijvend arts.
 - Het gezichtsvermogen van de patiënt moet voor het starten met de behandeling worden gecontroleerd; patiënten moeten tijdens behandeling met Ponvory en tot 1 week na het einde van de behandeling alle klachten en symptomen van verminderd gezichtsvermogen onmiddellijk melden aan hun voorschrijvend arts.
 - Ponvory mag niet worden gebruikt tijdens zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten:
 - door hun voorschrijvend arts worden ingelicht over het risico van schadelijke effecten op de foetus die in verband staan met behandeling met Ponvory, zowel voordat ze met de behandeling beginnen als regelmatig daarna;
 - een zwangerschapstest met een negatieve uitslag verkrijgen vóór aanvang van de behandeling met Ponvory;
 - effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling met Ponvory en gedurende minimaal 1 week na het eind van de behandeling met Ponvory. Het wordt patiënten aangeraden met hun arts te spreken over betrouwbare vormen van anticonceptie;
 - door hun voorschrijvend arts worden ingelicht dat de ziekteactiviteit kan terugkeren wanneer de behandeling met Ponvory wordt stopgezet vanwege een zwangerschap of als ze proberen zwanger te worden;
 - elke zwangerschap (gepland of ongepland) die optreedt tijdens behandeling met Ponvory of gedurende minimaal 1 week na het eind van de behandeling met Ponvory, onmiddellijk aan hun voorschrijvend arts melden;
 - onmiddellijk met de Ponvory-behandeling stoppen als ze tijdens de behandeling zwanger worden;
 - geen Ponvory gebruiken in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.
- Verwijs naar de *herinneringskaart voor patiënten met betrekking tot zwangerschap* voor verdere informatie en voor de richtlijnen met betrekking tot anticonceptie, zwangerschap en borstvoeding.
- Vóór aanvang van de behandeling moeten leverfunctietests worden uitgevoerd; patiënten moeten alle klachten of symptomen die op leverdisfunctie kunnen wijzen (bijv. misselijkheid, braken, maagpijn, vermoeidheid, verlies van eetlust, geel worden van de huid of van het oogwit, donkere urine) onmiddellijk melden aan hun voorschrijvend arts.
 - Patiënten moeten alle klachten of symptomen van nieuwe of verergerende ademhalingsproblemen (bijv. kortademigheid) onmiddellijk melden aan hun voorschrijvend arts.
 - De bloeddruk dient regelmatig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met Ponvory.
 - Bij patiënten behandeld met Ponvory zijn gevallen van huidkanker gemeld. Patiënten moeten hun blootstelling aan zonlicht en uv-licht beperken, bijvoorbeeld door beschermende kleding te dragen en regelmatig zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor aan te brengen. Patiënten moeten hun voorschrijvend arts onmiddellijk informeren als er op de huid nodules (bijv. glanzende, parelmoerachtige nodules), plekjes of open zweren ontstaan die niet binnen weken genezen. Symptomen van huidkanker zijn onder andere: afwijkende groei of veranderingen van het huidweefsel (bijv. ongewone moedervlekken) die in de loop van de tijd veranderen in kleur, vorm of grootte.
 - Patiënten moeten hun voorschrijvend arts informeren over een voorgeschiedenis of familiegeschiedenis van epilepsie.
 - Patiënten moeten hun voorschrijvend arts onmiddellijk alle klachten of symptomen melden die kunnen wijzen op PRES (dat zijn: plotselinge ernstige hoofdpijn, plotselinge verwardheid, plotseling verlies van het gezichtsvermogen of andere veranderingen in het gezichtsvermogen, insult).

Herinneringskaart voor patiënten met betrekking tot zwangerschap

De *herinneringskaart voor patiënten met betrekking tot zwangerschap* voor vrouwen die zwanger kunnen worden, bevat de volgende kernpunten.

- Ponvory is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken
- Voordat een behandeling wordt ingesteld en regelmatig daarna zullen voorschrijvend artsen informatie geven over de schadelijke effecten van Ponvory op de foetus en over de vereiste maatregelen om dit risico tot het minimum te beperken.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens behandeling met Ponvory en gedurende ten minste 1 week na het eind van de behandeling. Het wordt patiënten aangeraden met hun arts te spreken over betrouwbare vormen van anticonceptie.
- Vóór aanvang van de behandeling met Ponvory moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd en moeten negatieve resultaten geverifieerd worden door de voorschrijvend arts. De zwangerschapstest moet op gepaste tussentijdstippen worden herhaald.
- Als een vrouw zwanger wordt, vermoedt dat ze zwanger is of besluit dat ze zwanger wil worden, moet de behandeling met Ponvory onmiddellijk worden gestopt en moet ze medisch advies vragen over het risico van schadelijke effecten op de foetus. Er moeten vervolgonderzoeken plaatsvinden. Patiënten moeten elke zwangerschap (gepland of ongepland) die optreedt tijdens behandeling met Ponvory of tot 1 week na het eind van de behandeling met Ponvory, onmiddellijk aan hun voorschrijvend arts melden.
- Minimaal 1 week voordat een vrouw gaat proberen zwanger te worden, moet Ponvory worden gestopt.
- De ziekteactiviteit kan terugkeren als behandeling met Ponvory is stopgezet vanwege zwangerschap of omdat de vrouw wil proberen zwanger te worden.
- Vrouwen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan Ponvory worden gestimuleerd om zich te laten opnemen in het Ponvory *Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring (POEM)* zwangerschapsregister waarin de uitkomsten van zwangerschap worden bijgehouden.
- Ponvory mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS STARTVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ponvory 2 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 3 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 4 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 5 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 6 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 7 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 8 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 9 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 10 mg filmomhulde tabletten
ponesimod

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke 2 mg filmomhulde tablet bevat 2 mg ponesimod

Elke 3 mg filmomhulde tablet bevat 3 mg ponesimod

Elke 4 mg filmomhulde tablet bevat 4 mg ponesimod

Elke 5 mg filmomhulde tablet bevat 5 mg ponesimod

Elke 6 mg filmomhulde tablet bevat 6 mg ponesimod

Elke 7 mg filmomhulde tablet bevat 7 mg ponesimod

Elke 8 mg filmomhulde tablet bevat 8 mg ponesimod

Elke 9 mg filmomhulde tablet bevat 9 mg ponesimod of

Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 10 mg ponesimod

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Startverpakking

14 filmomhulde tabletten

Elke verpakking met 14 filmomhulde tabletten voor een 2-weeks behandelingschema bevat:

2 filmomhulde tabletten Ponvory van 2 mg

2 filmomhulde tabletten Ponvory van 3 mg

- 2 filmomhulde tabletten Ponvory van 4 mg
- 1 filmomhulde tablet Ponvory van 5 mg
- 1 filmomhulde tablet Ponvory van 6 mg
- 1 filmomhulde tablet Ponvory van 7 mg
- 1 filmomhulde tablet Ponvory van 8 mg
- 1 filmomhulde tablet Ponvory van 9 mg
- 3 filmomhulde tabletten Ponvory van 10 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1550/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

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

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENZIJDJE WALLET STARTVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ponvory 2 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 3 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 4 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 5 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 6 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 7 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 8 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 9 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 10 mg filmomhulde tabletten
ponesimod

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Startverpakking

Elke verpakking met 14 filmomhulde tabletten voor een 2-weeks behandelingschema bevat:

2 filmomhulde tabletten Ponvory van 2 mg
2 filmomhulde tabletten Ponvory van 3 mg
2 filmomhulde tabletten Ponvory van 4 mg
1 filmomhulde tablet Ponvory van 5 mg
1 filmomhulde tablet Ponvory van 6 mg
1 filmomhulde tablet Ponvory van 7 mg
1 filmomhulde tablet Ponvory van 8 mg
1 filmomhulde tablet Ponvory van 9 mg
3 filmomhulde tabletten Ponvory van 10 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

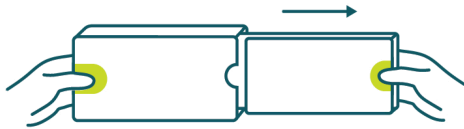
Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

(1) Indrukken en vasthouden



(2) Uittrekken



6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1550/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

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

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BINNENZIJDIGE WALLET STARTVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ponvory 2 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 3 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 4 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 5 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 6 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 7 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 8 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 9 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 10 mg filmomhulde tabletten
ponesimod

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag International NV

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Neem 1 tablet per dag

Openklappen



Omvouwen om te sluiten



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

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER STARTVERPAKKING (3 blisters ingesloten in binnenzijde wallet)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ponvory 2 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 3 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 4 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 5 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 6 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 7 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 8 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 9 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 10 mg filmomhulde tabletten
ponesimod

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag International NV

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS 20 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten
ponesimod

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg ponesimod.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1550/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENZIJDJE WALLET 20 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten
ponesimod

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg ponesimod.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

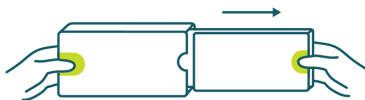
Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

(1) Indrukken en vasthouden



(2) Uittrekken



6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1550/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BINNENZIJDJE WALLET 20 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten
ponesimod

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag International NV

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

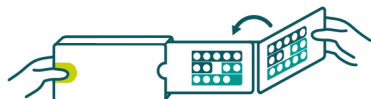
5. OVERIGE

Neem 1 tablet per dag

Openklappen



Omvouwen om te sluiten



Startdatum

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

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

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

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

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER 20 mg (2 blisters ingesloten in binnenzijde wallet)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten
ponesimod

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag International NV

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS 20 mg MULTIVERPAKKING (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten
ponesimod

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg ponesimod.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Multiverpakking: 84 (3 verpakkingen van 28) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1550/003 84 tabletten (3 verpakkingen van 28)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BUITENZIJDJE WALLET 20 mg MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten
ponesimod

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg ponesimod.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

28 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multiverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

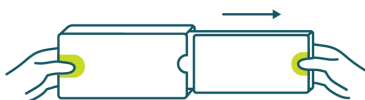
Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

(1) Indrukken en vasthouden



(2) Uittrekken



6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1550/003 84 tabletten (3 verpakkingen van 28)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BINNENZIJDJE WALLET 20 mg MULTIVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten
ponesimod

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag International NV

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

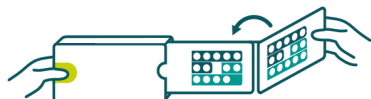
5. OVERIGE

Neem 1 tablet per dag

Openklappen



Omvouwen om te sluiten



Startdatum

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

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

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

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

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER 20 mg (2 blisters ingesloten in binnenzijde wallet) MULTIVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten
ponesimod

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag International NV

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Ponvory 2 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 3 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 4 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 5 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 6 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 7 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 8 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 9 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 10 mg filmomhulde tabletten
Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten
ponesimod

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ponvory en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ponvory en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Ponvory?

In Ponvory zit de werkzame stof ponesimod. Ponesimod hoort bij een groep medicijnen met de naam sfigosine-1-fosfaat (S1P)-receptormodulators.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ponvory wordt gebruikt bij volwassenen met multiple sclerose, bij wie de ziekte af en toe opflakert. Het wordt gebruikt als de ziekte actief is. Actief betekent dat u een ziekte-aanval heeft (*relapse*) óf dat op de MRI-scan te zien is dat er ontstekingen zijn.

Wat is multiple sclerose?

Multiple sclerose (afgekort: MS) tast de zenuwen aan in de hersenen en in het ruggenmerg (het 'centraal zenuwstelsel').

Bij MS werkt de afweer van het lichaam verkeerd. Het afweersysteem valt een beschermende laag aan die om de zenuwcellen zit. Deze laag heet de myelineschede. Hierdoor ontstaat een ontsteking. Als de myelineschede kapot is, kunnen de zenuwen niet meer goed werken.

Welke problemen u krijgt door MS hangt af van welk deel van de hersenen en het ruggenmerg is beschadigd. U kunt onder andere last krijgen van deze problemen:

- problemen met lopen en evenwicht

- een slap gevoel
- een doof gevoel
- dubbel zien en wazig zien
- geen soepele bewegingen (slechte coördinatie)
- problemen bij het plassen.

De problemen kunnen helemaal verdwijnen als de ziekte-aanval voorbij is. Sommige problemen kunnen blijven.

Hoe werkt dit middel?

Ponvory zorgt dat er minder lymfocyten in uw bloed zitten. Lymfocyten zijn een bepaald type witte bloedcellen die nodig zijn voor uw afweer. Ponvory zorgt dat deze cellen in de lymfeklieren blijven zitten. Daardoor zijn er minder lymfocyten die de beschermende laag om de zenuwen in de hersenen en het ruggenmerg kunnen aanvallen.

Zo worden de zenuwen minder beschadigd bij patiënten met MS. Daardoor heeft u minder ziekte-aanvallen (*relapses*) en daardoor wordt de ziekte minder snel erger.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Uw zorgverlener heeft u verteld dat uw afweersysteem erg verzwakt is.
- U heeft de laatste 6 maanden
 - een hartaanval gehad,
 - pijn op de borst (instabiele angina pectoris),
 - een beroerte of een miniberoerte (een TIA),
 - of een bepaald soort hartfalen.
- U heeft bepaalde soorten ‘hartblok’ (dat is een afwijking op het hartfilmpje (het ECG) waarbij het hart meestal langzamer klopt)
- U heeft een onregelmatige of abnormale hartslag (aritmie). Als u een pacemaker heeft, is dit geen probleem.
- U heeft een ernstige (langdurige) infectie die actief is.
- U heeft kanker die actief is.
- U heeft matige of ernstige leverproblemen.
- U bent zwanger of u bent een vrouw die zwanger kan worden en u gebruikt geen goede anticonceptie.

Weet u niet zeker of dit bij u het geval is? Praat er dan over met uw arts voordat u Ponvory gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem in de volgende gevallen contact op met uw arts voordat u dit medicijn gebruikt.

- Uw hart klopt onregelmatig of abnormaal of langzaam.
- U heeft wel eens een beroerte gehad. Of u had een andere ziekte die te maken heeft met de bloedvaten in uw hersenen.
- U bent wel eens plotseling flauwgevallen of bewusteloos geraakt (syncope).
- U heeft koorts of een infectie.
- Uw weerstand tegen ziektes is niet goed. Dat kan komen door een ziekte of door medicijnen die u gebruikt die uw afweer verzwakken.
- U heeft nooit waterpokken gehad of u bent niet ingeënt tegen waterpokken. Uw arts kan een bloedonderzoek doen om dit te weten te komen. Het kan zijn dat u eerst een volledige inentingskuur tegen waterpokken moet krijgen. Daarna moet u dan nog 1 maand wachten. En dan mag u met dit medicijn beginnen.

- U heeft moeite met ademen. Dat kan komen door een ernstige ziekte van uw longen of uw luchtwegen (bijv. longfibrose of chronisch obstructieve longziekte [COPD]).
- U heeft leverproblemen.
- U heeft suikerziekte (diabetes). Mensen met suikerziekte hebben een grotere kans om een probleem met de ogen te krijgen. Dat heet macula-oedeem. Verderop kunt u er meer over lezen.
- U heeft oogproblemen. Het gaat vooral om de oogziekte ‘uveïtis’.
- U heeft een hoge bloeddruk.

Geldt een van de situaties hierboven voor u? Of weet u het niet zeker? Praat er dan over met uw arts voordat u dit medicijn gebruikt.

Zeg het onmiddellijk tegen uw arts als u een van de volgende bijwerkingen krijgt terwijl u dit medicijn gebruikt:

Langzame hartslag (bradycardie of bradyaritmie)

Dit medicijn kan ervoor zorgen dat uw hart langzamer gaat kloppen - vooral nadat u de eerste dosis heeft ingenomen. Voordat u de eerste dosis inneemt, moet uw hart worden onderzocht. Er wordt dan een hartfilmpje gemaakt. Dit heet een ‘elektrocardiogram’ (ECG). Dat moet ook gebeuren als u na een pauze opnieuw met de behandeling begint.

- Heeft u een groter risico op bijwerkingen door een langzame hartslag? Dan kan uw arts na uw eerste dosis uw hartslag en uw bloeddruk meten. Dit duurt minimaal 4 uur.
- Als die 4 uur voorbij zijn, wordt er nog een hartfilmpje gemaakt. Klopt uw hart nog steeds erg langzaam, of gaat het nog langzamer kloppen? Dan blijft u onder controle bij de arts totdat het over is.

Infecties

Met dit medicijn kunt u meer kans hebben op een ernstige infectie. Dit kan levensbedreigend zijn. Door dit medicijn krijgt u minder witte bloedcellen in uw bloed. Deze cellen vechten tegen infecties. Binnen 1 week na het stoppen met de behandeling is het aantal witte bloedcellen meestal weer normaal. Voordat u dit medicijn gebruikt, moet uw arts kijken hoeveel bloedcellen u heeft. Daarom is er een bloedtest nodig.

Krijgt u tijdens de behandeling een van de klachten van een infectie die hieronder staan? Of gebeurt dit in de week nadat u bent gestopt? Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

- Koorts
- Vermoeidheid
- Pijn in het lichaam
- Rillingen
- Misselijkheid
- Overgeven
- Hoofdpijn met koorts, een stijve nek, gevoelig voor licht, misselijkheid en verwardheid. (Dit kunnen verschijnselen zijn van een hersenvliesontsteking. Dat is een infectie van het vlies om uw hersenen en ruggenmerg.)

Macula-oedeem

Dit medicijn kan een probleem met uw ogen geven dat ‘macula-oedeem’ heet. (Daarbij komt er veel vocht achterin het oog, bij uw netvlies. Daardoor kunt u niet goed zien. Of u kunt zelfs blind worden.)

Het kan lijken op de problemen als bij een aanval van MS. Dit probleem heet ‘optische neuritis’. Het kan zijn dat u in het begin niets merkt. Zeg het dus tegen uw arts als er iets verandert aan uw ogen. Als u last krijgt van macula-oedeem, dan gebeurt dat meestal in de eerste 6 maanden nadat u met dit medicijn bent begonnen.

Uw arts zal uw ogen controleren voordat u met dit medicijn begint. En ook als u merkt dat uw ogen veranderen tijdens de behandeling. Het risico op macula-oedeem is groter als u suikerziekte heeft. Of als u een oogontsteking heeft gehad met de naam uveïtis.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van deze verschijnselen heeft:

- het midden van uw gezichtsveld is vaag of heeft schaduwen
- u ziet niets in het midden van uw gezichtsveld
- u bent gevoelig voor licht
- wat u ziet heeft een ongewone kleur (tint)

Leverproblemen

Dit medicijn kan leverproblemen geven. Voordat u begint met de behandeling, moet uw arts bloedonderzoek doen om de werking van uw lever te controleren.

Heeft u een van de volgende verschijnselen van een leverprobleem? Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

- Misselijkheid.
- Overgeven.
- Maagpijn.
- Moe voelen.
- Minder eetlust.
- Uw huid wordt geel of het wit van uw ogen wordt geel.
- Donkere urine.

Verhoogde bloeddruk

Uw bloeddruk kan stijgen door dit medicijn. Daarom moet uw arts uw bloeddruk regelmatig controleren tijdens de behandeling.

Bescherming tegen de zon

Dit medicijn kan het risico vergroten op huidkanker. Daarom moet u zorgen dat u minder in de zon komt of in contact komt met ultraviolette (uv-) straling. Zo kunt u daarvoor zorgen:

- draag beschermende kleren
- smeer u regelmatig in met een zonnebrandmiddel (met een hoge beschermingsfactor).

Problemen met ademen

Er zijn mensen die last krijgen van kortademigheid bij gebruik van dit medicijn. Krijgt u problemen met ademen of worden uw problemen erger? Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Zwellen en nauwer worden van de bloedvaten in uw hersenen (PRES)

Een aandoening met de naam PRES (posterieur reversibel encefalopathie-syndroom) kwam voor bij het gebruik van andere medicijnen. Die medicijnen werken op dezelfde manier als Ponvory. De klachten van PRES worden meestal weer minder als u stopt met Ponvory. Maar als er niets aan wordt gedaan, kan PRES een beroerte veroorzaken.

Heeft u een van de volgende klachten? Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

- Plotseling zware hoofdpijn.
- Plotseling verward zijn.
- Plotseling slechter zien of andere veranderingen in wat u ziet.
- Een epileptische aanval.

Verergering van de multiple sclerose nadat u bent gestopt

Als u met dit medicijn stopt, kunnen de verschijnselen van MS terugkomen. Ze kunnen erger zijn dan voor of tijdens de behandeling. Wilt u stoppen? Praat daarover altijd eerst met uw arts. Zeg het tegen uw arts als uw verschijnselen van MS erger worden nadat u bent gestopt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit medicijn is niet onderzocht bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar. Daarom wordt het niet aangeraden dit medicijn te gebruiken bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ponvory nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts. Dat geldt voor geneesmiddelen die u op recept (voorschrift) krijgt, maar ook voor medicijnen die u zonder recept (voorschrift) kunt kopen, voor vitamines en voor kruidenmiddelen. Zeg het vooral tegen uw arts als u een van de volgende medicijnen gebruikt.

- medicijnen voor:
 - uw hartritme (anti-aritmica);
 - uw bloeddruk (antihypertensiva);
 - uw hartslag (zoals calciumkanaalblokkers of bètablokkers die uw hartslag vertragen).
- medicijnen die invloed hebben op uw afweersysteem. Dit kan een extra effect op uw afweersysteem hebben.

Vaccins en Ponvory

Heeft u onlangs een vaccinatie gehad of gaat dat binnenkort gebeuren? Zeg dat dan tegen uw arts. U moet zorgen dat u geen levende vaccins krijgt tijdens uw behandeling. Als u een levend vaccin krijgt, kunt u de infectie krijgen waartegen het vaccin u moest beschermen. 1 week voordat u een levend vaccin krijgt, moet u met Ponvory stoppen. En ook nog tot 4 weken erna. Het kan zijn dat ook andere vaccins niet werken als ze worden gegeven tijdens behandeling met dit medicijn.

Zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

- Gebruik dit medicijn niet als u zwanger bent. Als u Ponvory gebruikt terwijl u zwanger bent, kan dat schadelijk zijn voor uw ongeboren baby.
- Gebruik dit medicijn niet als u zwanger wilt worden. Of als u een vrouw bent die zwanger kan worden en geen effectieve anticonceptie gebruikt.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij vrouwen

Bent u een vrouw die zwanger kan worden?

- Voordat u begint met de behandeling vertelt uw arts u over het risico dat dit medicijn schadelijk is voor uw ongeboren baby. U moet een zwangerschapstest doen om te controleren dat u niet zwanger bent.
- U moet goede anticonceptie gebruiken zolang u dit medicijn gebruikt. Dat moet u ook nog 1 week na het stoppen met dit medicijn blijven doen.

Bespreek met uw arts welke manieren van anticonceptie betrouwbaar zijn.

Bent u zwanger geworden terwijl u dit medicijn gebruikt? Stop dan met het gebruik van dit medicijn en vertel het onmiddellijk aan uw arts.

Bent u zwanger geworden binnen 1 week na het stoppen? Praat hier dan over met uw arts.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven als u dit medicijn gebruikt. Dat is om te voorkomen dat de baby bijwerkingen krijgt. Dit medicijn kan namelijk in de moedermelk terechtkomen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet te verwachten dat dit medicijn invloed heeft op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te gebruiken.

Ponvory bevat lactose

Dit medicijn bevat lactose. Dat is een soort suiker. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Ponvory bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoe neemt u dit middel in?

- Neem dit geneesmiddel in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Verander uw dosis niet en stop niet met innemen. Dat mag alleen als uw arts dat zegt.
- **Neem elke dag 1 tablet.** Neem de tablet elke dag op dezelfde tijd in. Dit helpt om eraan te denken om uw medicijn in te nemen.
- U kunt de tablet met of zonder voedsel innemen.

Startverpakking (voor 14 dagen)

- **Alleen** bij het begin van de behandeling gebruikt u de startverpakking. Daarmee krijgt u in 14 dagen een steeds hogere dosis. Dat is om aan het begin van de behandeling mogelijke bijwerkingen door een tragere hartslag te verminderen.
- Schrijf op de doos van de Ponvory startverpakking naast 'dag 1' de datum waarop u begint met het innemen van het medicijn.
- Volg dit behandelingschema voor 14 dagen.

Startverpakking dag	Dosis per dag
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

Onderhoudsdosis

- Heeft u alle tabletten van de startverpakking ingenomen? Dan kunt u **daarna** doorgaan met de behandeling met de onderhoudsdosis van 20 mg.
- Schrijf de datum op waarop u start met de tabletten van 20 mg. Dit kan naast 'week 1' op het doosje met de doordrukstrips van Ponvory 20 mg.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u meer van dit medicijn ingenomen dan de bedoeling is? Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of ga direct naar het ziekenhuis. Neem het medicijndoosje en deze bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

- Heeft u 3 of minder tabletten achter elkaar vergeten, van de startverpakking of van de onderhoudsdosis? Dan kunt u doorgaan met de behandeling door de **eerste** tablet in te nemen

die u heeft vergeten. Neem **1** tablet zo gauw u eraan denkt. Neem daarna elke dag 1 tablet om door te gaan met de startverpakking of met de onderhoudsbehandeling volgens schema.

- Heeft u 4 of meer tabletten achter elkaar vergeten, van de startverpakking of van de onderhoudsdosis? Dan moet u opnieuw met de behandeling beginnen met een nieuwe startverpakking voor 14 dagen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u 4 of meer tabletten achter elkaar bent vergeten.

Schrijf op op welke datum u begint met het nemen van het medicijn. Zo weet u het als u 4 of meer tabletten achter elkaar bent vergeten.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Heeft u Ponvory 4 of meer dagen achter elkaar niet gebruikt? Begin dan niet opnieuw zonder advies te vragen aan uw arts. U zult dan opnieuw met uw behandeling moeten beginnen met een nieuwe startverpakking.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Enkele bijwerkingen kunnen ernstig zijn of ernstig worden

Zeg het onmiddellijk tegen uw arts of apotheker als u een van de bijwerkingen opmerkt die hieronder staan. Deze bijwerkingen kunnen wijzen op ernstige problemen.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- urineweginfectie
- ontsteking van een deel van de luchtwegen (bronchitis)
- griep
- virusinfectie van de neus, keel of borst
- virusinfectie
- gordelroos (infectie met het varicella-zostervirus)
- longinfectie (pneumonie)
- een draaiërig gevoel (vertigo)
- koorts
- ophoping van vocht achterin het oog (in het netvlies); dat kan uw zicht veranderen en ook blindheid veroorzaken (macula-oedeem)
- aanvallen van epilepsie

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- langzame hartslag (bradycardie)

Andere bijwerkingen

Zeër vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- infectie van de neus, de bijholten (sinussen) of de keel (nasofaryngitis, luchtweginfectie)
- verhoogde waarden van leverenzymen in het bloed (dat wijst op leverproblemen)
- te weinig van een bepaald soort witte bloedcellen (lymfocyten) (lymfopenie)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoge bloeddruk
- rugpijn
- zich erg moe voelen
- zich duizelig voelen

- kortademig zijn
- hoge waarden van cholesterol in het bloed
- pijnlijke gewrichten (artralgie)
- pijn in arm of been
- depressie
- moeite met slapen (insomnia)
- hoest
- jeuk aan de neus, een loopneus of een verstopte neus, een infectie of een irritatie in de keel (faryngitis, laryngitis), een infectie van de neusbijholten (sinusitis)
- zich angstig voelen
- minder gevoeligheid, vooral in de huid (hypo-esthesie)
- verhoogde waarden van een eiwit in het bloed; dit kan een infectie of ontsteking zijn (verhoogd C-reactief proteïne)
- zich slaperig voelen
- het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed (dyspepsie)
- gezwollen handen, enkels of voeten (perifeer oedeem)
- migraine
- verstuiking van een gewrichtsband
- een onaangenaam gevoel in de borstkas

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- hoge waarden van kalium in het bloed
- gezwollen gewricht
- droge mond

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de folie van de strip na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ponesimod

- De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern

Croscarmellose natrium, lactosemonohydraat (zie: Ponvory bevat lactose), magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, povidon K30, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, natriumlaurylsulfaat.

Filmomhulling

Hypromellose 2910, lactosemonohydraat, macrogol 3350, titaandioxide, triacetine.

Ponvory 3 mg filmomhulde tabletten

IJzeroxide rood (E172) en ijzeroxide geel (E172)

Ponvory 4 mg filmomhulde tabletten

IJzeroxide rood (E172) en zwart ijzeroxide (E172)

Ponvory 5 mg filmomhulde tabletten

Zwart ijzeroxide (E172) en ijzeroxide geel (E172)

Ponvory 7 mg filmomhulde tabletten

IJzeroxide rood (E172) en ijzeroxide geel (E172)

Ponvory 8 mg filmomhulde tabletten

IJzeroxide rood (E172) en zwart ijzeroxide (E172)

Ponvory 9 mg filmomhulde tabletten

IJzeroxide rood (E172) en zwart ijzeroxide (E172), ijzeroxide geel (E172)

Ponvory 10 mg filmomhulde tabletten

IJzeroxide rood (E172) en ijzeroxide geel (E172)

Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten

IJzeroxide geel (E172)

Hoe ziet Ponvory eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ponvory 2 mg filmomhulde tabletten zijn witte, ronde, bolle, filmomhulde tabletten van 5 mm doorsnede met '2' aan de ene kant en een boogje aan de andere kant.

Ponvory 3 mg filmomhulde tabletten zijn rode, ronde, bolle, filmomhulde tabletten van 5 mm doorsnede met '3' aan de ene kant en een boogje aan de andere kant.

Ponvory 4 mg filmomhulde tabletten zijn paarse, ronde, bolle, filmomhulde tabletten van 5 mm doorsnede met '4' aan de ene kant en een boogje aan de andere kant.

Ponvory 5 mg filmomhulde tabletten zijn groene, ronde, bolle, filmomhulde tabletten van 8,6 mm doorsnede met '5' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

Ponvory 6 mg filmomhulde tabletten zijn witte, ronde, bolle, filmomhulde tabletten van 8,6 mm doorsnede met '6' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

Ponvory 7 mg filmomhulde tabletten zijn rode, ronde, bolle, filmomhulde tabletten van 8,6 mm doorsnede met '7' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

Ponvory 8 mg filmomhulde tabletten zijn paarse, ronde, bolle, filmomhulde tabletten van 8,6 mm doorsnede met '8' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

Ponvory 9 mg filmomhulde tabletten zijn bruine, ronde, bolle, filmomhulde tabletten van 8,6 mm doorsnede met '9' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

Ponvory 10 mg filmomhulde tabletten zijn oranje, ronde, bolle, filmomhulde tabletten van 8,6 mm doorsnede met '10' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten zijn gele, ronde, bolle, filmomhulde tabletten van 8,6 mm doorsnede met '20' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

Ponvory startverpakking (in de vorm van een wallet)

Elke blisterverpakking met 14 filmomhulde tabletten voor een behandelingschema van 2 weken bevat:

2 filmomhulde tabletten van 2 mg

2 filmomhulde tabletten van 3 mg

2 filmomhulde tabletten van 4 mg

1 filmomhulde tablet van 5 mg

1 filmomhulde tablet van 6 mg

1 filmomhulde tablet van 7 mg

1 filmomhulde tablet van 8 mg

1 filmomhulde tablet van 9 mg

3 filmomhulde tabletten van 10 mg

Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten (onderhoudsverpakking) (in de vorm van een wallet)

Verpakking met 28 filmomhulde tabletten voor een behandelingschema van 4 weken. Of een multiverpakking met 84 (3 verpakkingen van 28) filmomhulde tabletten voor een behandelingschema van 12 weken.

Het kan zijn dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel zijn in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

Fabrikant

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in maand JJJJ.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.