

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

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

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Ponvory 2 mg filmtabletta

2 mg ponezimidot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

23 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

Ponvory 3 mg filmtabletta

3 mg ponezimidot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

22 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

Ponvory 4 mg filmtabletta

4 mg ponezimidot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

21 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

Ponvory 5 mg filmtabletta

5 mg ponezimidot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

118 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

Ponvory 6 mg filmtabletta

6 mg ponezimidot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

117 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

Ponvory 7 mg filmtabletta

7 mg ponezimodot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

117 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

Ponvory 8 mg filmtabletta

8 mg ponezimodot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

116 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

Ponvory 9 mg filmtabletta

9 mg ponezimodot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

115 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

Ponvory 10 mg filmtabletta

10 mg ponezimodot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

114 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

Ponvory 20 mg filmtabletta

20 mg ponezimodot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

104 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Ponvory 2 mg filmtabletta

Fehér színű, kerek, mindkét oldalán domború, 5 mm átmérőjű filmbevonatú tabletták, egyik oldalán „2” és egy ív a másik oldalán.

Ponvory 3 mg filmtabletta

Vörös színű, kerek, mindkét oldalán domború, 5 mm átmérőjű filmbevonatú tabletták, egyik oldalán „3” és egy ív a másik oldalán.

Ponvory 4 mg filmtabletta

Bíbor színű, kerek, mindkét oldalán domború, 5 mm átmérőjű filmbevonatú tabletták, egyik oldalán „4” és egy ív a másik oldalán.

Ponvory 5 mg filmtabletta

Zöld színű, kerek, mindkét oldalán domború, 8,6 mm átmérőjű filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „5” és egy ív és egy „A” a másik oldalán.

Ponvory 6 mg filmtabletta

Fehér színű, kerek, mindkét oldalán domború, 8,6 mm átmérőjű filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „6” és egy ív és egy „A” a másik oldalán.

Ponvory 7 mg filmtabletta

Vörös színű, kerek, mindkét oldalán domború, 8,6 mm átmérőjű filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „7” és egy ív és egy „A” a másik oldalán.

Ponvory 8 mg filmtabletta

Bíbor színű, kerek, mindkét oldalán domború, 8,6 mm átmérőjű filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „8” és egy ív és egy „A” a másik oldalán.

Ponvory 9 mg filmtabletta

Barna színű, kerek, mindkét oldalán domború, 8,6 mm átmérőjű filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „9” és egy ív és egy „A” a másik oldalán.

Ponvory 10 mg filmtabletta

Narancssárga színű, kerek, mindkét oldalán domború, 8,6 mm átmérőjű filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „10” és egy ív és egy „A” a másik oldalán.

Ponvory 20 mg filmtabletta

Sárga színű, kerek, mindkét oldalán domború, 8,6 mm átmérőjű filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „20” és egy ív és egy „A” a másik oldalán.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Ponvory a sclerosis multiplex relapszáló formáiban (RMS) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, amikor az aktív betegséget klinikai jellegzetességek vagy képalkotó vizsgálatok jellemzői alapján határozták meg.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a sclerosis multiplex kezelésében jártas orvos felügyelete alatt kell elkezdni.

Adagolás

A kezelés elkezdése

A kezelést a 14 napos kezeléscsomaggal kell elkezdni (lásd 6.5 pont). A kezelés az 1. nap kezdődik, egy 2 mg-os tablettával, naponta egyszer, szájon át bevéve, és a dóziseszkáláció az 1. táblázatban ismertetett titrálási menetrend szerint folytatódik.

1. táblázat: Dózistitrálási adagolási rend

Titrálás napja	Napi dózis
1. és 2. nap	2 mg
3. és 4. nap	3 mg
5. és 6. nap	4 mg
7. nap	5 mg
8. nap	6 mg
9. nap	7 mg
10. nap	8 mg
11. nap	9 mg
12., 13. és 14. nap	10 mg

Ha a dózistitrálás megszakításra kerül, a kihagyott dózissal vonatkozó utasításokat kell követni (lásd még 4.2 pont, „A kezelés újrakezdése a kezelés dózistitrálási vagy fenntartó időszak alatti megszakítása után”).

Fenntartó dózis

A dózistitrálás befejezése után (lásd még 4.2 pont, A kezelés elkezdése) a Ponvory javasolt fenntartó dózisa egy 20 mg-os tabletta, naponta egyszer, szájon át bevéve.

A kezelés újrakezdése a kezelés dózistitrálási vagy fenntartó időszak alatti megszakítása után

- ha kevesebb mint 4, egymást követő dózis marad ki, a kezelést az első kihagyott dózissal kezdje el újra.
- ha 4 vagy több, egymást követő dózis marad ki, a kezelést a titrálási adagolási rend 1. napja szerint (2 mg) kezdje el újra (új kezelésindító csomag).

Az első dózis esetén ugyanaz a monitorozás javasolt, mint a kezelés elkezdésekor, ha 4 vagy több, egymást követő ponezimod dózis marad ki a titrálási vagy a fenntartó időszak alatt.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A ponezimoddal végzett klinikai vizsgálatokban nem vettek részt 65 éves és idősebb betegek. A biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt a ponezimod 65 éves és idősebb betegeknek történő felírásakor elővigyázatosság szükséges.

Vesekárosodás

A klinikai farmakológiai vizsgálatok alapján az enyhétől a súlyos fokúig terjedő vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Az enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh A stádium) a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

A Ponvory a közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B és C stádium) ellenjavallt (lásd 4.3, 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Ponvory biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A ponezimodot naponta egyszer, szájon át kell bevenni. A ponezimod bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Immunhiányos állapot (lásd 4.4 pont).
- Olyan betegek, akiknél az előző 6 hónapban myocardialis infarctus, instabil angina, stroke, transiens ischaemiás attack (TIA), hospitalizációt igénylő, dekompenzált szívelégtelenség vagy New York Heart Association (NYHA) III. vagy IV. stádiumú szívelégtelenség volt észlelhető.
- Olyan betegek, akiknél Mobitz II típusú másodfokú, harmadfokú atrioventricularis (AV) blokk vagy sick sinus szindróma van jelen, kivéve, ha a betegnek működő pacemaker-e van (lásd 4.4 pont).
- Súlyos, aktív fertőzések, aktív, krónikus fertőzések.
- Aktív malignus megbetegedések.
- Közepesen súlyos, súlyos fokú májkárosodás (Child-Pugh B és C stádium).
- Terhesség alatt, és az olyan fogamzóképes nőknél, akik nem használnak hatékony fogamzásgátlást (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Bradyarrhythmia

A ponezimod-kezelés elkezdése

A ponezimod-kezelés elkezdése előtt minden betegnél elektrokardiogramot (EKG) kell készíteni, annak meghatározása érdekében, hogy jelen van-e valamilyen, már meglévő vezetési zavar. Már meglévő bizonyos betegségek esetén a betegeknél az első dózis monitorozása javasolt (lásd alább).

A ponezimod-kezelés elkezdése a szívfrekvencia (HR) átmeneti csökkenését és az AV-átvezetés lassulását eredményezheti (lásd 4.8 és 5.1 pont), ezért a ponezimod fenntartó dózisának (20 mg) eléréséhez egy dózisémelési sémát kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

A ponezimod első dózisa után a szívfrekvencia csökkenése típusosan egy órán belül elkezdődik, és a maximumát 2–4 órán belül éri el. A szívfrekvencia típusosan 4–5 órával az alkalmazást követően visszatér a kiindulási szintre. A szívfrekvencia átlagos csökkenése az adagolás (2 mg) 1. napján 6 szívverés/perc volt. Az 1. nap utáni dózisémelés mellett a szívfrekvencia csökkenése kevésbé kifejezett, és a 3. nap után további, adagolást követő szívfrekvencia csökkenést nem figyeltek meg.

A szívfrekvenciát csökkentő, additív hatások miatt elővigyázatosság szükséges, amikor a ponezimod adását olyan betegeknél kezdik el, akik béta-blokkoló-kezelést kapnak. A ponezimod alkalmazásának elkezdése előtt a béta-blokkoló-kezelés átmeneti felfüggesztésére lehet szükség (lásd az alábbi bekezdést és 4.5 pont).

Azoknál a betegeknél, akik stabil dóziszú béta-blokkolót kapnak, a ponezimod-kezelés elkezdése előtt a nyugalmi szívfrekvenciát kell tekintetbe venni. Ha a krónikus béta-blokkoló-kezelés alatt a nyugalmi szívfrekvencia magasabb mint 55 szívverés/perc, a ponezimod adását el lehet kezdeni. Ha a nyugalmi szívfrekvencia kevesebb mint 55 szívverés/perc, vagy azzal egyenlő, akkor a béta-blokkoló-kezelést meg kell szakítani, amíg a kiindulási szívfrekvencia magasabb nem lesz mint 55 szívverés/perc. Ezt követően a ponezimod-kezelés elkezdhető, és a ponezimod kitűzött fenntartó dóziséig történő dózisémelése után a béta-blokkoló-kezelés újra elkezdhető (lásd 4.5 pont). A ponezimod stabil dóziséig kapó betegeknél elkezdhető béta-blokkoló-kezelés.

Az első dózis monitorozása bizonyos, már meglévő szívbetegségekben szenvedő betegeknél

Mivel a ponezimod-kezelés elkezdése a szívfrekvencia csökkenését eredményezheti, az első dózis 4 órás monitorozása javasolt azoknál a betegeknél, akiknek sinus bradycardiájuk [a szívfrekvencia kevesebb mint 55 szívverés/perc], első vagy másodfokú AV-blokkjuk van [Mobitz I-típusú], vagy az anamnézisükben myocardialis infarctus vagy szívelégtelenség kialakulása szerepel több mint 6 hónappal a kezelés elkezdése előtt, és stabil állapotban vannak (lásd 5.1 pont).

A ponezimod első dózisát olyan környezetben kell beadni, ahol a tünetekkel járó bradycardia megfelelő kezeléséhez szükséges források rendelkezésre állnak. Az első dózis után a betegknél a bradycardiára utaló panaszokat és tüneteket 4 órán keresztül a pulzus és a vérnyomás minimum óránkénti mérésével kell monitorozni. Ezeknél a betegknél a 4 órás obszervációs időszak végén EKG-t kell készíteni.

A 4 órás monitorozást követően további monitorozás javasolt, ha az alábbi rendellenességek bármelyike jelen van (még a tünetek hiánya esetén is), és a monitorozást folytatni kell, amíg a rendellenesség meg nem szűnik:

- az adagolás után 4 órával a szívfrekvencia kevesebb mint 45 szívverés/perc,
- az adagolás után 4 órával a szívfrekvencia az adagolás utáni legalacsonyabb értéken van, ami arra utal, hogy lehet, hogy a szívre gyakorolt maximális farmakodinámias hatás még nem alakult ki,
- az adagolás után 4 órával az EKG újonnan megjelenő másodfokú vagy magasabb fokú AV-blokkot mutat.

Amennyiben az adagolást követően tünetekkel járó bradycardia, bradyarrhythmia vagy vezetési zavarral összefüggő tünetek jelentkeznek, vagy ha az adagolást követően 4 órával az EKG újonnan megjelenő másodfokú vagy magasabb fokú AV-blokkot vagy legalább 500 ms-os QTc-t mutat, akkor megfelelő kezelést, folyamatos EKG-monitorozást kell kezdeni, és, ha nem szükséges gyógyszeres kezelés, a monitorozást a tünetek megszűnéséig folytatni kell. Amennyiben gyógyszeres kezelés szükséges, akkor a monitorozást egész éjszaka folytatni kell, és a 4 órás monitorozást a második dózis után is meg kell ismételni.

Az alábbi betegknél a ponezimod alkalmazásának elkezdése előtt a teljes előny/kockázat arány és a legmegfelelőbb monitorozási stratégia meghatározása érdekében kardiológus tanácsát kell kérni:

- Olyan betegknél, akiknél jelentős QT-megnyúlás áll fenn (a QTc nagyobb mint 500 ms), vagy azoknál, akiket már az ismerten arrhythmogén tulajdonságokkal rendelkező, QT-távolságot megnyújtó gyógyszerekkel kezelnek (*torsades de pointes* kockázata).
- Olyan pitvarflatterben, pitvarfibrillációban vagy arrhythmiaiban szenvedő betegknél, akiket Ia osztályba (pl. kinidin, prokainamid) vagy III osztályba (pl. amiodaron, szotalol) tartozó, antiarrhythmias gyógyszerekkel kezelnek (lásd 4.5 pont).
- Az instabil ischaemiás szívbetegségben, a kezelés elkezdése előtt több mint 6 hónappal kialakuló dekompenzált szívelégtelenségben szenvedő betegknél, azoknál, akiknek az anamnézisében szívleállás, cerebrovascularis kórkép (a kezelés elkezdése előtt több mint 6 hónappal kialakuló TIA, stroke) és nem beállított hypertonia szerepel, és mivel lehet, hogy ezek a betegek a jelentős bradycardiát rosszul tolerálják, a kezelés nem javasolt.
- Azoknál a betegknél, akiknek az anamnézisében Mobitz II-típusú másodfokú vagy magasabb fokú AV-blokk, sick-sinus-szindróma vagy sino-atrialis blokk szerepel (lásd 4.3 pont).
- Azoknál a betegknél, akiknek az anamnézisében recurrens ájulás vagy tünetekkel járó bradycardia szerepel.
- Azoknál a betegknél, akiket egyidejűleg olyan gyógyszerekkel kezelnek, amelyek csökkentik a szívfrekvenciát (pl. béta-blokkolók, nem dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók – diltiazem és verapamil, valamint egyéb gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a szívfrekvenciát, mint például a digoxin) (lásd fent és 4.5 pont), mérlegelni kell annak a potenciális szükségességét, hogy a szívfrekvenciát nem csökkentő gyógyszerekre váltsanak át. Ezeknek a gyógyszereknek a ponezimod-kezelés elkezdése alatt történő egyidejű alkalmazása súlyos bradycardiával és szívblokkal járhat.

Fertőzések

Fertőzések kockázata

A ponezimod a lymphocyták lymphoid szövetbe történő reverzibilis szekvesztrációjának következtében a perifériás lymphocytaszámnak a kiindulási érték 30–40%-ra történő, dóziszfüggő csökkenését idézi elő. Ezért a ponezimod fokozhatja a fertőzések kockázatát (lásd 4.8 pont). A szfingozin 1-foszfát (S1P)-receptor-modulátorokkal összefüggésben életveszélyes és ritkán végzetes kimenetelű fertőzésekről számoltak be.

A ponezimod-kezelés elkezdése előtt meg kell nézni a friss (azaz 6 hónapon belüli, vagy a korábbi kezelés befejezése utáni), mennyiségi és minőségi vérkép (a lymphocytaszámot is beleértve) eredményeit. A kezelés alatt a teljes vérkép rendszeres időközönként végzett vizsgálata is javasolt. Ha az abszolút lymphocytaszám igazoltan $0,2 \times 10^9/l$ alatti, akkor a ponezimod-kezelést meg kell szakítani, amíg a számuk el nem éri a $>0,8 \times 10^9/l$ -t, amikor is a ponezimod adásának ismételt elkezdése mérlegelhető.

A súlyos, aktív fertőzésben szenvedő betegek ponezimod-kezelésének elkezdését a fertőzés megszűnéséig halasztani kell.

A kezelés ideje alatt fertőzés tüneteit mutató betegeknél hatékony diagnosztikai és terápiás stratégiákat kell alkalmazni. Ha egy betegnél súlyos fertőzés alakul ki, akkor mérlegelni kell a ponezimod-kezelés felfüggesztését.

A fejlesztési program során a farmakodinámiás hatások, mint például a perifériás lymphocytaszámot csökkentő hatás a ponezimod abbahagyása után 1 héten belül normalizálódott. Az OPTIMUM vizsgálatban a perifériás lymphocytaszám a ponezimod abbahagyása után 2 héten belül normalizálódott, de ez volt az első, értékelt időpont. A fertőzésre utaló panaszok és tünetek figyelését a ponezimod abbahagyását követő 1–2 hét alatt is folytatni kell (lásd alább és 4.8 pont).

Herpesvírus-fertőzések

Herpesvírus-fertőzés eseteit jelentettek a ponezimod fejlesztési programja alatt (lásd 4.8 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél nem szerepel orvos által megerősített varicella (bárányhimlő) a kórelőzményben, vagy hiányzik a varicella zoster vírus elleni, dokumentált teljes oltási sorozat, a kezelés elkezdése előtt vizsgálni kell a varicella zoster vírus (VZV) elleni antitesteket. Az antitest-negatív betegek teljes varicella oltási sorozattal történő vakcinációja javasolt a ponezimod-kezelés elkezdése előtt. A ponezimod-kezelést a védőoltás után 4 hétig halasztani kell, ami lehetővé teszi a vakcináció teljes hatásának kialakulását. Lásd a Védőoltások részt alább.

Cryptococcus fertőzések

Más S1P-receptor-modulátorok mellett végzetes kimenetelű cryptococcus meningitis (CM) és disszeminált cryptococcus okozta fertőzések eseteiről számoltak be. A fejlesztési program alatt a ponezimoddal kezelt betegeknél cryptococcus meningitis esetekről nem számoltak be. Az orvosoknak éberem kell figyelniük a cryptococcus meningitis okozta klinikai panaszokat és tüneteket. Azoknak a betegeknél, akiknek a panaszuk vagy tüneteik cryptococcus fertőzésre utalnak, azonnali diagnosztikus vizsgálaton kell átesniük, és kezelésben kell részesülniük. A cryptococcus fertőzés kizárásáig a ponezimod-kezelést fel kell függeszteni. Ha cryptococcus meningitist diagnosztizálnak, megfelelő kezelést kell kezdeni.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia

A progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) az agy egy opportunista vírusfertőzése, amit a JC-vírus (JCV) okoz, ami típusosan csak a legyengült immunrendszerű betegeknél fordul elő, és ami rendszerint halálhoz vagy súlyos funkciókárosodásokhoz vezet. A progresszív multifokális leukoencephalopathiával járó tünetek sokfélék, napok-hetek alatt progrediálnak, és közéjük tartoznak a test egyik oldalának progresszív gyengesége vagy a végtagok ügyetlensége, látászavar és a gondolkodás, a memória és az orientáció megváltozása, ami zavartsághoz és személyiségváltozáshoz vezet.

A fejlesztési program alatt a ponezimoddal kezelt betegeknél progresszív multifokális leukoencephalopathia eseteiről nem számoltak be. Más S1P-receptor-modulátor és egyéb, sclerosis multiplex terápiákkal kezelt betegeknél ugyanakkor beszámoltak PML-ről, és az bizonyos kockázati tényezőkkel társult (pl. legyengült immunrendszerű betegek, több immunszuppresszánszal végzett egyidejű kezelés). Az orvosoknak éberem kell figyelniük azokat a klinikai tüneteket vagy mágneses rezonancia vizsgálati (MR) leleteket, amelyek progresszív multifokális leukoencephalopathiára utalhatnak. Az MR-eltérések a klinikai panaszok vagy tünetek előtt már nyilvánvalóak lehetnek. Ha

PML gyanúja merül fel, a ponezimod-kezelést a PML kizárásáig fel kell függeszteni. Ha az igazolásra kerül, a ponezimod-kezelést abba kell hagyni.

Daganatellenes, immunmoduláló vagy immunszuppresszív terápiákkal végzett korábbi és egyidejű kezelés

A daganatellenes, immunmoduláló vagy immunszuppresszív terápiákat (a kortikoszteroidokat is beleértve) kapó betegeknél, vagy ha ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazása szerepel az anamnézisben, esetleges, előre nem látható, additív immunrendszeri hatásokkal kell számolni a ponezimod-kezelés elkezdése előtt (lásd 4.5 pont).

Amikor a beteget tartós immunrendszeri hatású gyógyszerekről állítják át, akkor az immunrendszerre gyakorolt, előre nem látható, additív hatások elkerülése érdekében figyelembe kell venni ezeknek a gyógyszereknek a felezési idejét és a hatásmechanizmusát, miközben a ponezimod alkalmazásának elkezdésekor ezzel egyidőben minimalizálni kell a betegség reaktiválódásának kockázatát.

A farmakokinetikai/farmakodinámiás modellezés azt mutatja, hogy a lymphocytaszám az egészséges vizsgálati alanyok >90%-ánál a ponezimod-kezelés leállítását követően 1 héten belül visszatért a normál tartományba (lásd 5.1 pont). A fejlesztési program során a farmakodinámiás hatások, mint például a perifériás lymphocytaszám az utolsó dózis után 1 héten belül normalizálódott.

Az immunszuppresszánsok alkalmazása az immunrendszerre gyakorolt additív hatáshoz vezethet, ezért az utolsó ponezimod-dózis után legfeljebb 1 hétig elővigyázatosság szükséges (lásd 4.5 pont).

Védőoltások

A ponezimodot szedő betegek vakcinációjának hatásosságáról és biztonságosságáról nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. A védőoltások kevésbé hatásosak lehetnek, ha azokat a ponezimod-kezelés alatt adják.

Az élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása kerülendő, amíg a betegek ponezimodot szednek. Ha az élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinákkal történő immunizálás szükséges, akkor a ponezimod-kezelést a tervezett vakcináció előtt 1 héttel, valamint utána 4 héttel szüneteltetni kell (lásd 4.5 pont).

Macula oedema

A ponezimod fokozza a macula oedema kockázatát (lásd 4.8 pont). A kezelés elkezdése előtt a fundus – beleértve a maculát is – szemészeti vizsgálata javasolt minden betegnél, majd bármikor ismételt, ha a beteg bármilyen látásváltozásról számol be a ponezimod-kezelés alatt.

Az összes, ponezimod dózist kapott beteggel a klinikai vizsgálatok alatt szerzett tapasztalat alapján a macula oedema aránya 0,7% volt, és a betegek többségének voltak már meglévő kockázati tényezői vagy kísérőbetegségei. A legtöbb eset a kezelés első 6 hónapjában fordult elő.

A ponezimod-kezelést a macula oedemás betegeknél annak megszűnéséig nem szabad elkezdni.

A macula oedemás betegeknél a ponezimod-kezelés folytatását nem vizsgálták. Azoknál a betegeknél, akiknél a macula oedema okozta vizuális tünetek jelentkeznek, vizsgálni kell, és ha az igazolásra kerül, a ponezimod-kezelést abba kell hagyni. A ponezimod-kezelésnek a macula oedema megszűnését követő újratekintésével kapcsolatos döntéskor az adott beteg esetén figyelembe kell venni a potenciális előnyöket és kockázatokat.

Macula oedema azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében uveitis vagy diabetes mellitus szerepel

Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében uveitis szerepel, illetve a diabetes mellitusos betegeknél az S1P-receptor-modulátorokkal végzett kezelés alatt fokozott a macula oedema kockázata. Ezért ezeknél a betegeknél a ponezimod-kezelés elkezdése előtt rendszeresen vizsgálni kell a fundust, beleértve a maculát is, és a kezelés alatt kontrollvizsgálatok is szükségesek.

Légzőrendszeri hatások

Az 1 másodperc alatti forszírozott expirációs volumen (FEV_1) dózisfüggő csökkenését és a tüdők szén-monoxid diffúziós kapacitásának (DL_{CO}) csökkenését figyelték meg a ponezimoddal kezelt betegeknél, ami legtöbbször a kezelés megkezdését követő első hónapban alakult ki (lásd 4.8 pont). A ponezimod-kezeléssel járó légzőszervi tünetek egy rövid hatású béta₂-agonista adásával visszafordíthatók lehetnek.

A ponezimodot a súlyos légzőszervi megbetegedésben, pulmonalis fibrosisban és krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni. A légzésfunkció spirometriával történő vizsgálatát el kell végezni a ponezimod-kezelés alatt, ha az klinikailag indokolt.

Májkárosodás

A ponezimoddal kezelt betegeknél előfordulhat a transzaminázok szintjének emelkedése (lásd 4.8 pont). A ponezimod-kezelés elkezdése előtt a nem túl régi (azaz 6 hónapon belüli) transzamináz- és bilirubinszint eredményeket át kell tekinteni.

Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés alatt májműködési zavarra utaló tünetek jelentkeznek, mint például a megmagyarázhatatlan hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, étvágytalanság eosinophiliával járó bőrkiütés vagy icterus és/vagy sötét vizelet, a hepatotoxicitást monitorozni kell. A ponezimod adását abba kell hagyni, ha jelentős májkárosodás igazolódik (például a GPT (ALAT) meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát, és az összbilirubin meghaladja a normálérték felső határának kétszeresét).

Noha nincs arra utaló adat, hogy a ponezimodot szedő, már meglévő májbetegségben szenvedő betegeknél magasabb lenne az emelkedett májfunkciós értékek kialakulásának a kockázata, a ponezimod alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges az olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében jelentős májbetegség szerepel (lásd 4.2 pont).

Emelkedett vérnyomás

A vérnyomás enyhe, reverzibilis emelkedését (az átlagos változás kevesebb mint 3 Hgmm) figyelték meg a ponezimoddal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A ponezimod-kezelés alatt a vérnyomást rendszeresen ellenőrizni, és megfelelően kezelni kell.

Bőrdaganatok

Mivel fennáll a malignus bőrdaganatok potenciális kockázata (lásd 4.8 pont), a ponezimoddal kezelt betegeket figyelmeztetni kell, hogy fényvédelem nélkül kerüljék a napsugárzást. Ezek a betegek nem kaphatnak egyidejűleg UV-B sugárzással végzett fototerápiát vagy PUVA-fotokemoterápiát.

Fogamzóképes nők

Állatkísérletek alapján a ponezimod magzati károsodást okozhat. A magzatra gyakorolt kockázat miatt a ponezimod ellenjavallt a terhesség alatt és az olyan, fogamzóképes nőknél, akik nem használnak hatékony fogamzásgátlást (lásd 4.3 és 4.6 pont). A kezelés elkezdése előtt a fogamzóképes nők esetén negatív terhességi teszteredmények kell rendelkezésre állnia (lásd 4.6 pont). Mivel megközelítőleg 1 hétig tart, amíg a ponezimod eliminálódik a szervezetből, ezért a terhesség elkerülése érdekében a fogamzóképes nőknek a ponezimod-kezelés során végig, majd leállítását követően még 1 hétig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Posterior reversibilis encephalopathia szindróma

Egy S1P-receptor-modulátort kapó betegeknél posterior reversibilis encephalopathia szindróma (PRES) ritka eseteiről számoltak be. A ponezimoddal kezelt betegek esetén ilyen eseményekről nem

számoltak be a fejlesztési programban. Ugyanakkor, ha egy ponezimod-kezelést kapó betegnél bármilyen váratlan neurológiai vagy pszichiátriai jel/tünet (pl. kognitív deficit, a viselkedés megváltozása, corticalis látászavarok vagy bármilyen más, neurológiai corticalis jel/tünet) vagy az intracranialis nyomás fokozódására utaló bármilyen jel/tünet, vagy akcelerált neurológiai állapotromlás alakul ki, akkor az orvosnak azonnal teljes fizikális és neurológiai kivizsgálást kell beterveznie, és MR-vizsgálat végzését kell mérlegelnie. A posterior reversibilis encephalopathia szindróma rendszerint reverzibilis, de ischaemiás stroke-ká vagy cerebralis vérzéssé is fejlődhet. A diagnózis felállításának és kezelésnek a késlekedése végleges neurológiai következményekhez vezethet. Ha PRES gyanúja merül fel, a ponezimod-kezelést abba kell hagyni.

A betegségaktivitás visszatérése a ponezimod abbahagyása után

Egy S1P-receptor-modulátor abbahagyása után ritkán beszámoltak a betegség súlyos exacerbációjáról, beleértve a betegség visszatérését (rebound) is. A ponezimod-kezelés leállítása után a betegség súlyos exacerbációjának lehetőségét is figyelembe kell venni. A ponezimod abbahagyásakor a betegeknél figyelni kell a súlyos exacerbációt vagy a magas betegségaktivitás visszatérését, és szükség szerint megfelelő kezelést kell kezdeni (lásd fent).

Segédanyagok

Laktóz

A Ponvory laktózt tartalmaz (lásd 2. pont). Ritkán előforduló, örökletes galaktóztoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Daganatellenes, immunmoduláló vagy immunszuppresszív kezelések

A ponezimodot nem vizsgálták daganatellenes, immunmoduláló vagy immunszuppresszív kezelésekkel kombinációban. Az additív immunrendszeri hatások kockázata miatt az ilyen kezelések egyidejű alkalmazása alatt, és az alkalmazást követő hetekben elővigyázatosság szükséges (lásd 4.4 pont).

Antiarrhythmias gyógyszerek, QT-távolságot megnyújtó gyógyszerek, gyógyszerek, melyek csökkenthetik a szívfrekvenciát

A ponezimodot nem vizsgálták a QT-távolságot megnyújtó gyógyszereket szedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Béta-blokkolók

A ponezimod és a propranolol egyidejű alkalmazásának negatív chronotrop hatását egy dedikált farmakodinámiai biztonságossági vizsgálatban értékelték. Dinamikus egyensúlyi állapotú propranolol mellett adott ponezimodnak additív hatása volt a szívfrekvenciára gyakorolt hatásra.

Egy gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatban a ponezimod dóziséveléses adagolási rendjét (lásd 4.2 pont) adták a dinamikus egyensúlyi állapot mellett naponta egyszer (80 mg) propranololt kapó betegeknek. Az önmagában adott ponezimodhoz képest propranolollal kombinálva a ponezimod első dózisa (2 mg) után az átlagos óránkénti szívfrekvencia 12,4 szívverés/perccel csökkent (90%-os CI: -15,6 – -9,1), és a teljes feltitrlás utáni első ponezimod dózis (20 mg) mellett az átlagos óránkénti szívfrekvencia 7,4 szívverés/perccel csökkent (90%-os CI: -10,9 – -3,9). A ponezimod vagy a propranolol farmakokinetikai tulajdonságainak jelentős változását nem észlelték.

Védőoltások

A védőoltások kevésbé hatásosak lehetnek, ha azokat a ponezimid-kezelés alatt, valamint legfeljebb 1 héttel annak befejezése után adják (lásd 4.4 pont).

Élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása a fertőzések kockázatát hordozhatja, ezért azt a ponezimid-kezelés alatt és a ponezimid-kezelés abbahagyása után legfeljebb 1 hétig kerülni kell (lásd 4.4 pont).

Más gyógyszerek ponezimodra gyakorolt hatása

Nem valószínű, hogy azok a gyógyszerek, amelyek jelentős inhibitorai a CYP- vagy UGT-enzimeknek, hatással lennének a ponezimid farmakokinetikai tulajdonságaira (lásd 5.2 pont).

A ponezimid erős CYP3A4- és UGT1A1-induktorokkal történő együttes alkalmazásakor nem szükséges a dózist módosítani. Napi kétszer 300 mg karbamazepinnel (egy erős CYP3A4- és UGT1A1-induktorral) történő együttes alkalmazásakor a ponezimid C_{max} értéke 19,6%-kal, AUC értéke pedig 25,7%-kal csökkent dinamikus egyensúlyi állapotban. Ez a csökkenés klinikailag nem releváns.

A ponezimid nem szubsztrátja a P-gp-, a BCRP-, az OATP1B1- vagy az OATP1B3-transzportereknek. Nem valószínű, hogy azok a gyógyszerek, amelyek inhibitorai ezeknek a transzportereknek, hatással lennének a ponezimid farmakokinetikai tulajdonságaira.

A ponezimid hatása más gyógyszerekre

Nem valószínű, hogy a ponezimid és annak metabolitjai bármilyen, klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatási potenciált mutatnának a CYP-, az UGT-enzimek vagy a transzporterek esetén (lásd 5.2 pont).

Oralis fogamzásgátlók

A ponezimid egy orális hormonális fogamzásgátlóval (ami 1 mg noretiszteront/noretindront és 35 µg etinil-ösztadiolt tartalmaz) történő egyidejű alkalmazása azt mutatta, hogy nincs klinikailag jelentős farmakokinetikai kölcsönhatás a ponezimoddal. Ezért a ponezimid egyidejű alkalmazása várhatóan nem csökkenti a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát. Az egyéb progesztogéneket tartalmazó orális fogamzásgátlókkal interakciós vizsgálatokat nem végeztek, azonban nem várható, hogy a ponezimid hatással lenne azok expozíciójára.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nők esetében

A Ponvory ellenjavallt az olyan, fogamzóképes nőknél, akik nem használnak hatékony fogamzásgátlást (lásd 4.3 pont). A Ponvory-kezelés elkezdése előtt a fogamzóképes nők esetén negatív terhességi teszteredmények kell rendelkezésre állnia, és tájékoztatni kell őket a magzatot érintő súlyos kockázatok lehetőségéről, valamint a hatékony fogamzásgátlás ponezimid-kezelés alatti alkalmazásának szükségességéről. Mivel megközelítőleg 1 hétig tart, amíg a kezelés leállítása után a ponezimid hatóanyag eliminálódik a szervezetből, a magzatot érintő potenciális kockázat fentmaradhat, és a nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk ezalatt az időszak alatt is (lásd 4.4 pont).

Az egészségügyi szakembereknek szóló ellenőrzőlista specifikus intézkedéseket is tartalmaz. Ezeket az intézkedéseket végre kell hajtani, mielőtt a ponezimodot felírják egy nőbetegnek, valamint a kezelés alatt.

Amikor a ponezimod-kezelést terhesség tervezése miatt leállítják, a betegség aktivitásának lehetséges visszatérését figyelembe kell venni (lásd 4.4 pont).

Terhesség

A Ponvory terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Noha a terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat a ponezimod tekintetében, az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Ha egy nő teherbe esik a kezelés alatt, a ponezimodot azonnal abba kell hagyni. A kezeléssel járó, magzatra gyakorolt káros hatások kockázatával kapcsolatban orvosi tanácsot kell adni (lásd 5.3 pont), és kontrollvizsgálatokat kell végezni.

Egy másik S1P-receptor-modulátort kapó betegekkel szerzett klinikai tapasztalat alapján alkalmazása a major kongenitális malformációk emelkedett kockázatával járt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a ponezimod vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Egy szoptató patkányokkal végzett vizsgálat a ponezimod anyatejbe történő kiválasztódását mutatta (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Ponvory alkalmazása a szoptatás alatt nem alkalmazható.

Termékenység

A ponezimod humán fertilitásra gyakorolt hatását nem vizsgálták. A preklinikai vizsgálatokból származó adatok nem utalnak arra, hogy a ponezimod a csökkent fertilitás emelkedett kockázatával járna (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Ponvory nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett, gyógyszer okozta mellékhatások a nasopharyngitis (19,7%), az emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint (17,9%) és a felső légúti fertőzés (11%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A ponezimoddal végzett kontrollos klinikai vizsgálatokban és a nem kontrollos kiterjesztéses vizsgálatokban jelentett mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakció az első. A gyakoriságok az alábbi megegyezés szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása

Szervrendszeri kategóriák	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	nasopharyngitis, felső légúti fertőzés	húgyúti fertőzés, bronchitis, influenza, rhinitis, légúti fertőzés, virális légúti fertőzés, pharyngitis, sinusitis, vírusfertőzés, herpes zoster, laryngitis, pneumonia	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		lymphopenia, csökkent lymphocytaszám	
Pszichiátriai kórképek		depresszió, insomnia, szorongás	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		szédülés, hypaesthesia, somnolentia, migrén, görcsroham	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		macula oedema	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		vertigo	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			bradycardia
Érbetegségek és tünetek		hypertonia	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		dyspnoe, köhögés	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		dyspepsia	szájszárazság
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		hátfájás, arthralgia, végtagfájdalom, szalagrándulás	ízületi duzzanat
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		fáradtság, láz, perifériás oedema, mellkasi diszkomfort	

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint	emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint, hypercholesterinaemia, emelkedett májenzimszintek, emelkedett C-reaktív proteinszint, emelkedett transzaminázszintek, a vér emelkedett koleszterinszintje	hyperkalaemia
--	--	--	---------------

Kiválasztott mellékhatások leírása

Bradycardia

A III. fázisú OPTIMUM vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a kezelés elkezdésekor bradycardia (sinus bradycardia/a szívfrekvencia kevesebb mint 50 szívverés/perc az EKG-n az 1. nap) a ponezimoddal kezelt betegek 5,8%-ánál jelentkezett, szemben a 14 mg teriflunomidot kapó betegek 1,6%-ával. Azok a betegek, akiknél bradycardiát tapasztaltak, rendszerint tünetmentesek voltak. A bradycardia az összes betegnél, beavatkozás nélkül megszűnt, és nem tette szükségessé a ponezimod-kezelés abbahagyását. Az 1. napon 3, ponezimoddal kezelt betegnek volt az adagolást követően tünetmentesen kevesebb mint 40 szívverés/perc, vagy azzal egyenlő szívfrekvenciája. Mindhárom beteg kiindulási szívfrekvenciája 55 szívverés/perc alatt volt.

A ponezimod-kezelés elkezdése az atrioventricularis átvezetés átmeneti megnyúlásával járt, ami hasonló időbeli mintázatot követett, mint amit a dózisztitrálás alatt a szívfrekvencia-csökkenés esetén figyeltek meg. Az atrioventricularis átvezetés megnyúlása elsőfokú AV-blokk formájában nyilvánult meg (megnyúlt PR-intervallum az EKG-n), ami a ponezimoddal kezelt betegek 3,4%-ánál és a 14 mg teriflunomidot kapó betegek 1,2%-ánál fordult elő az OPTIMUM vizsgálatban. Másodfokú AV-blokkot, Mobitz I-típusú (Wenckebach) blokkot nem észleltek az OPTIMUM vizsgálatban. A vezetési zavarok jellemző módon átmeneti jellegűek, tünetmentesek voltak, 24 órán belül beavatkozás nélkül megszűntek, és nem tették szükségessé a ponezimod-kezelés abbahagyását.

Fertőzések

A III. fázisú OPTIMUM vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a fertőzések összesített aránya hasonló volt a ponezimoddal kezelt betegek és a 14 mg teriflunomidot kapók között (54,2%, illetve 52,1%). A nasopharyngitis és a vírusfertőzés gyakoribbak voltak a ponezimoddal kezelt betegekénél. Komoly vagy súlyos fertőzések 1,6%-os arányban fordultak elő a ponezimoddal kezelt betegekénél, szemben a 14 mg teriflunomidot kapó betegekénél észlelt 0,9%-kal.

Az OPTIMUM vizsgálatban a herpeszes fertőzések aránya nem különbözött a ponezimoddal kezelt betegek és a 14 mg teriflunomidot kapók között (4,8%).

A vér lymphocytaszámának csökkenése

Az OPTIMUM vizsgálatban a ponezimoddal kezelt betegek 3,2%-ánál, miközben a 14 mg teriflunomidot kapó betegek egyikénél sem tapasztaltak kevesebb mint $0,2 \times 10^9/l$ -es lymphocytaszámot, ugyanakkor az értékek rendszerint $0,2 \times 10^9/l$ fölé emelkedtek a ponezimod-kezelés folytatása mellett.

Macula oedema

Az OPTIMUM vizsgálatban a ponezimoddal kezelt betegek 1,1%-ánál, miközben a 14 mg teriflunomidot kapó betegek egyikénél sem számoltak be macula oedemáról.

A májenzimek szintjének emelkedése

Az OPTIMUM vizsgálatban az GPT (ALAT)-szint a normálérték felső határának (ULN) háromszorosára és ötszörösére emelkedett a ponezimoddal kezelt betegek sorrendben 17,3%-ánál és 4,6%-ánál, szemben a 14 mg teriflunomidot kapó betegek sorrendben 8,3%-ával és 2,5%-ával. A

GPT-szint a normálérték felső határának nyolcszorosára emelkedett a ponezimoddal kezelt betegek 0,7%-ánál, szemben a 14 mg teriflunomidot kapó betegek 2,1%-ával. Az emelkedések többsége a kezelés elkezdését követő 6 vagy 12 hónapon belül fordult elő. A GPT-szintek a ponezimod abbahagyása után normalizálódtak. A normálérték felső határának legalább háromszorosát elérő GPT-emelkedés a legtöbb esetben a ponezimod-kezelés folytatásakor megszűnt, és a fennmaradó esetekben a kezelés abbahagyásakor megszűnt. A klinikai vizsgálatokban a ponezimod-kezelést abbahagyták, ha az emelkedés több mint háromszoros volt, és a beteg a májműködési zavarral összefüggő tüneteket mutatott.

Légzőrendszeri hatások

Az 1 másodperc alatti forszírozott expirációs volumen (FEV₁) dózisfüggő csökkenését figyelték meg a ponezimoddal kezelt betegeknél (lásd 4.4 pont). Az OPTIMUM vizsgálatban a ponezimoddal kezelt betegek nagyobb arányánál (19,4%) csökkent a kiindulási értékhez képest több mint 20%-kal a várható átlagos százalékos FEV₁, szemben a 14 mg teriflunomidot kapó betegek 10,6%-ával. A 2. évben a várható átlagos százalékos FEV₁ kiindulási értékhez viszonyított csökkenése 8,3% volt a ponezimoddal kezelt betegeknél, szemben a 14 mg teriflunomidot kapó betegek 4,4%-ával. A FEV₁-ben és a DL_{CO}-ban bekövetkezett változás részben reverzibilisnek tűnik a kezelés abbahagyása után. Az OPTIMUM vizsgálatban 7 beteg hagyta abba a ponezimodot pulmonalis nemkívánatos események (dyspnoe) miatt. A ponezimodot enyhe - közepesen súlyos asthmában vagy krónikus obstruktív tüdőbetegségben is szenvedő, sclerosis multiplexes betegeknél vizsgálták. A FEV₁-ben kialakult változások hasonlóak voltak ebben az alcsoportban, mint a vizsgálat megkezdésekor tüdőbetegségben nem szenvedő betegek alcsoportjában.

Emelkedett vérnyomás

Az OPTIMUM vizsgálatban a ponezimoddal kezelt betegeknél a szisztolés vérnyomás átlagosan 2,9 Hgmm-rel, és a diasztolés vérnyomás átlagosan 2,8 Hgmm-rel emelkedett, szemben a 14 mg teriflunomidot kapó betegeknél észlelt, sorrendben 2,8 Hgmm-rel és 3,1 Hgmm-rel. A vérnyomás ponezimod melletti emelkedését először megközelítőleg 1 hónappal a kezelés elkezdése után mutatták ki, ami a kezelés folytatása mellett fentmaradt. A vérnyomásértékek a ponezimod-kezelés abbahagyása után reverzibilitást mutatnak. Mellékhatásként hipertóniáról a ponezimoddal kezelt betegek 10,1%-ánál és a 14 mg teriflunomidot kapó betegek 9,0%-ánál számoltak be.

Bőrdaganatok

Az OPTIMUM vizsgálatban egy malignus melanoma esetről és két basalsejtes carcinoma esetről (0,4%) számoltak be a ponezimoddal kezelt betegeknél, szemben a 14 mg teriflunomidot kapó betegek között észlelt egy basalsejtes carcinoma (0,2%) esettel. Egy másik S1P-receptor-modulátorral összefüggésben a cutan malignitások emelkedett kockázatáról számoltak be.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladozás

Jelek és tünetek

Olyan betegeknél, akiknél a ponezimodot túladozolják, különösen a kezelés elkezdésekor/újrakezdésekor, fontos a bradycardia, valamint az AV vezetési blokkok okozta panaszok és tünetek obszervációja, amelybe az egész éjszakán át tartó monitorozás is beletartozhat. A pulzusszám és a vérnyomás rendszeres mérése szükséges, és EKG-vizsgálatokat is szükséges végezni (lásd 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

Kezelés

A ponezimidnak nincs specifikus antidotuma. Sem a dialízis, sem a plazmacsere nem eredményezi a ponezimid szervezetből történő, jelentős mértékű eltávolítását. A szívfrekvencia ponezimid által kiváltott csökkenése atropinnal visszafordítható.

Túladagolás esetén a ponezimid adását abba kell hagyni, és a klinikai toxicitás csökkenéséig vagy megszűnéséig általános szupportív kezelést kell alkalmazni. A túladagolás kezelésekor a legújabb ajánlásokért javasolt kapcsolatba lépni a toxikológiai központtal.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, szelektív immunszuppresszánsok, ATC-kód: L04AA50

Hatásmechanizmus

A ponezimid egy szfingozin 1-foszfát (S1P)-receptor-1-modulátor. A ponezimid nagy affinitással kötődik a lymphocytákon elhelyezkedő S1P-receptor-1-hez.

A ponezimid blokkolja a lymphocytáknak azon képességét, hogy kilépjenek a nyirokcsomókból, és ezáltal csökkenti a lymphocyták számát a perifériás vérben. A lymphocyták központi idegrendszerbe történő migrációjának csökkentése szerepet játszhat abban a mechanizmusban, amellyel a ponezimid terápiás hatást fejt ki sclerosis multiplexben.

Farmakodinámiás hatások

Immunrendszer

Egészséges önkénteseknél a ponezimid egy egyszeri 5 mg-os dózistól kezdve a perifériás vérben lévő lymphocyták számának dóziszfüggő csökkenését indukálja, a legnagyobb mértékű csökkenés az adagolást követően 6 órával észlelhető, amelyet a lymphocyták lymphoid szövetekben történő, reverzibilis szekvesztrációja okoz. Hét, 20 mg-os napi dózis után az átlagos abszolút lymphocytaszám legnagyobb csökkenése a kiindulási érték 26%-a volt (650 sejt/ μ l), amit 6 órával alkalmazást követően figyeltek meg. A perifériás vérben lévő B-sejt [CD19+] és T-sejt [CD3+], T-helper [CD3+CD4+] és T-cytotoxicus [CD3+CD8+] sejt alcsoportok mind érintettek, miközben az NK-sejtek nem. A T-helper sejtek érzékenyebbek voltak a ponezimid hatásaira, mint a T-cytotoxicus sejtek.

A farmakokinetikai/farmakodinámiás modellezés azt mutatja, hogy a lymphocytaszám az egészséges vizsgálati alanyok > 90%-ánál a kezelés leállítását követően 1 héten belül visszatért a normál tartományba. A fejlesztési programban a perifériás lymphocytaszám a ponezimid abbahagyása után 1 héten belül visszatért a normál tartományba.

Az OPTIMUM vizsgálatban a lymphocytaszám a betegek 94%-ánál visszatért a normál tartományba, és a betegek 99%-ánál a $0,8 \times 10^9$ sejt/l fölé az első, tervezett kontrollvizsgálat alkalmával (15. nap) a ponezimid-kezelés abbahagyásakor.

Szívfrekvencia és szívritmus

A ponezimid a kezelés elkezdésekor a szívfrekvencia átmeneti, dóziszfüggő csökkenését és az AV-átvezetés lassulását eredményezi (lásd 4.4 pont). A szívfrekvencia-csökkenés a 40 mg-os vagy annál nagyobb dózisok mellett egy platót ér el, és bradyarrhythmias eseményeket (AV-blokkok) magasabb előfordulási gyakorisággal mutattak ki a ponezimid-kezelés alatt, mint a placebo esetén. Ez a hatás az adagolás első óráján belül elkezdődik, és az adagolást követően 2–4 órával maximális, és a szívfrekvencia az 1. napon, az adagolás után 4–5 órával rendszerint visszatér az adagolás előtti értékekre, és a hatás az ismételt alkalmazás mellett csökken, ami toleranciát jelez.

A ponezimod dózisának fokozatos emelésével a szívfrekvencia-csökkenés kevésbé kifejezett, és nem észleltek Mobitz II-típusú másodfokú vagy magasabb fokú AV-blokkot.

A szívfrekvencia ponezimod által kiváltott csökkenése atropinnal visszafordítható.

A QT/QTc-távolságra és a cardialis elektrofiziológiára gyakorolt hatás

Egy, a terápiás dózisok feletti, 40 mg-os és 100 mg-os (a javasolt fenntartó dózis sorrendben kétszerese és ötszöröse), dinamikus egyensúlyi állapotú ponezimod dózisokkal végzett részletes QT-vizsgálatban a ponezimod-kezelés az individualisan korrigált QT intervallum (QTcI) enyhe megnyúlását eredményezte, melynek 90%-os kétoldali konfidencia intervallum (CI) felső határa 11,3 ms (40 mg) és 14,0 ms (100 mg) volt. Nem volt a ponezimod-kezeléssel járó, a kiugró QTcI-értékek emelkedett előfordulási gyakoriságára utaló, konzisztens szignál, sem abszolút értékben, sem a kiindulási értékhez viszonyított változásban. A koncentráció-hatás összefüggés alapján a 20 mg-os terápiás dózis esetén nem várható a QTc-távolságra gyakorolt, klinikailag jelentős hatás (lásd 4.4 pont).

Légzésfunkció

Az 1 másodperc alatti forszírozott expirációs abszolút volumen dóziszfüggő csökkenését észlelték a ponezimoddal kezelt betegeknél, és az nagyobb volt, mint a placebót szedő betegeknél (lásd 4.8 pont).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A ponezimod hatásosságát a III. fázisú OPTIMUM vizsgálatban értékelték, ami egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportú, aktív kontrolllos, szuperioritási vizsgálat volt, amit 108 hétig kezelt, relapszáló sclerosis multiplexben szenvedő betegeknél végeztek. A vizsgálatba olyan, kezdettől a sclerosis multiplex relapszáló lefolyású formájában szenvedő betegek (relapszáló-remittáló sclerosis multiplex [RRMS] vagy szekunder progresszív sclerosis multiplex [SPMS] ráarakódó relapszusokkal) vettek részt, akiknél az EDSS-skála (*Expanded Disability Status Score* – EDSS) pontszáma 0–5,5 volt, a megelőző egy éven belül legalább egy relapszust, vagy a megelőző két éven belül legalább két relapszust tapasztaltak, vagy az előző 6 hónapban vagy a vizsgálat megkezdésekor legalább egy, gadolínium-dúsulást mutató (Gd+) léziójuk volt a koponya MR-n.

A betegeket úgy randomizálták, hogy vagy naponta egyszer ponezimodot vagy 14 mg teriflunomidot kaptak, a 14 napos dózisztitrálással kezdve (lásd 4.2 pont). Neurológiai vizsgálatot 12 hetente, valamint feltételezett relapszus időpontjában végeztek. Koponya MR-t a vizsgálat megkezdésekor és a 60. és 108. héten végeztek.

A vizsgálat elsődleges végpontja a vizsgálat megkezdésétől a vizsgálat végéig észlelt évenkénti relapszus ráta (*Annualised Relapse Rate* – ARR) volt. Az előre meghatározott, hierarchikus visszaesés vizsgálati szekvencia tartalmazta az elsődleges végpontot és a másodlagos végpontokat: a kombinált, egyedülálló aktív léziók kumulatív számát (*cumulative number of combined unique active lesions* – CUAL), ami meghatározása szerint a Gd+ T1 léziók, plusz az új vagy növekvő T2 léziók [a léziók kétszeres megszámlálása nélkül]), a vizsgálat megkezdésétől a 108. hétig; a 12 hetes, igazolt funkcióromlás halmozódásig eltelt idő (*confirmed disability accumulation* – CDA) a vizsgálat megkezdésétől a vizsgálat végéig; valamint a 24 hetes, igazolt funkcióromlás halmozódásig eltelt idő a vizsgálat megkezdésétől a vizsgálat végéig. A 12 hetes CDA a meghatározása szerint az EDSS legalább 1,5-es emelkedése az olyan betegeknél, akiknél a kiindulási EDSS-pontszám 0, vagy az EDSS legalább 1,0-es emelkedése az olyan betegeknél, akiknél a kiindulási EDSS-pontszám 1,0–5,0, vagy az EDSS legalább 0,5-es emelkedése az olyan betegeknél, akiknél a kiindulási EDSS-pontszám $\geq 5,5$, amit 12 hét után erősítettek meg.

Az OPTIMUM vizsgálatban 1133 beteget randomizáltak vagy ponezimodra (n = 567) vagy 14 mg teriflunomidra (n = 566). A ponezimoddal kezelt betegek 86,4%-a és a 14 mg teriflunomiddal kezelt betegek 87,5%-a fejezte be protokoll szerint a vizsgálatot. A kiindulási demográfiai jellemzők és a betegség jellemző tulajdonságai a terápiás csoportok között egyensúlyban voltak. A vizsgálat megkezdésekor a betegek átlagéletkora 37 év volt (szórás=8,74), 97%-uk fehér bőrű, 65%-uk nő volt.

A betegség átlagos időtartama 7,6 év, az előző évi relapszusok átlagos száma 1,3 volt, és az átlagos EDSS pontszám 2,6 volt. A betegek 57%-a nem kapott korábban semmilyen betegségmódosító kezelést (*disease-modifying treatment* – DMT) a sclerosis multiplexre. A vizsgálat megkezdésekor a ponezimoddal kezelt betegek 40%-ának volt egy vagy több Gd+ T1 léziója a koponya MR-n (átlag 1,9).

Az eredményeket a 3. táblázat mutatja be. A különböző kiindulási szintű betegségaktivitású betegpopulációk – köztük az aktív és a nagyon aktív betegségűek – analízise azt mutatta, hogy a ponezimid elsődleges és másodlagos végpontokon mutatott hatásossága konzisztens volt a teljes populációban.

3. táblázat: OPTIMUM vizsgálat hatásossági eredmények

	20 mg ponezimid	14 mg teriflunomid
Klinikai végpont	n = 567	n = 566
Elsődleges végpont		
Átlagos évenkénti relapszus ráta (Annualised Relapse Rate – ARR) ^a	0,202	0,290
Relatív aránycsökkenés	30,5% (p = 0,0003)* (95%-os CI: 15,2%; 43,0%)	
Betegek, legalább egy, igazolt relapszussal	29,3%	39,4%
Másodlagos végpontok		
Igazolt funkcióromlás halmozódás (Confirmed Disability Accumulation - CDA) ^b	n = 567	n = 566
Betegek ^b 12 hetes CDA-val	10,8%	13,2%
Relatív kockázatsökkenés ^c	17% (p = 0,2939) (95%-os CI: -18%; 42%)	
Betegek ^b 24 hetes CDA-val	8,7%	10,5%
Relatív kockázatsökkenés ^c	16% (p = 0,3720) (95%-os CI: -24%; 43%)	
MR-végpontok		
Kombinált, egyedülálló aktív léziók (Combined Unique Active Lesion – CUAL) kumulatív száma	n = 539	n = 536
A CUAL-ok évenkénti átlagos száma ^d	1,41	3,16
Relatív csökkenés	56% (p < 0,0001)* (95%-os CI: 45,8%; 63,6%)	

Minden analízis a teljes analízis halmazon alapul, amelybe beletartozik minden randomizált beteg. Az „N” azoknak a betegeknek a száma, akik részt vettek minden végpont analízisben, terápiás csoportonként.

- ^a Meghatározása szerint igazolt évenkénti relapszus a vizsgálat végéig (negatív binominális regressziós modell, stratifikációs változókkal (EDSS \leq 3,5, illetve EDSS $>$ 3,5; betegségmódosító kezelés a randomizációt megelőző 2 évben [Igen/Nem]), és a relapszusok száma a vizsgálatba történő belépést megelőző évben (\leq 1, \geq 2) mint kovariáns).
- ^b Az első 12 hetes/24 hetes CDA eseményig eltelt idő, legfeljebb a vizsgálat végéig (Kaplan–Meier-féle becslés a 108. héten).
- ^c Meghatározása szerint a 12 hetes/24 hetes CDA-ig a vizsgálat megkezdésétől a vizsgálat végéig eltelt idő (Stratifikált Cox-féle arányos kockázati modell, a p-érték a stratifikált lograng-próbán alapul). Két, előre tervezett, indirekt összehasonlítási módszer közül mindkettő a ponezimod konzisztens, klinikailag jelentős, az első 12 hetes CDA-ig eltelt időre gyakorolt hatását mutatta a placebohoz képest, és a „párban összeillő, korrigált indirekt összehasonlítás” (*Matching-Adjusted Indirect Comparison* – MAIC) módszer azt mutatta, hogy a ponezimod a placebohoz képest 40%-kal csökkentette a 12 hetes CDA-t (relatív kockázati hátrány: 0,60 [95%-os CI: 0,34; 1,05]), és a modell alapú meta-analízis (*Model-Based Meta-Analysis* – MBMA) azt mutatta, hogy a ponezimod a placebohoz képest 39%-kal csökkentette a 12 hetes CDA-t (relatív kockázati hátrány: 0,61 [95%-os CI: [0,47; 0,80]).
- ^d Meghatározása szerint évenkénti új Gd+ T1 léziók, plusz az új vagy növekvő T2 léziók [a léziók kétszeres megszámlálása nélkül], a vizsgálat megkezdésétől a 108. hétig (negatív binominális regressziós modell, stratifikációs faktorokkal és Gd+ T1 léziók (jelenléte/hiánya) a vizsgálat megkezdésekor, mint kovariánsok).
- * Az előre meghatározott multiplicitási vizsgálati stratégia szerint statisztikailag szignifikáns, CI: konfidencia intervallum

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Ponvory vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a sclerosis multiplex kezelése esetén. (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A ponezimod farmakokinetikai tulajdonságai hasonlóak az egészséges vizsgálati alanyoknál és a sclerosis multiplexben szenvedő betegeknél.

A ponezimod farmakokinetikai profilja „alacsony - közepes mértékű”, megközelítőleg 6–33%-os egyének közötti variabilitást, és „alacsony”, megközelítőleg 12%–20%-os egyénen belüli variabilitást mutatott a vizsgálatokban.

Felszívódás

A ponezimod maximális plazmakoncentrációjának eléréséhez szükséges idő az adagolást követően 2-4 óra. Egy 10 mg-os dózis abszolút orális biohasznosulása 83,8%.

A táplálék hatása

A tápláléknak nincs a ponezimod farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt, klinikailag jelentős hatása, ezért a ponezimod bevehető étkezéssel vagy attól függetlenül is.

Eloszlás

Egészséges vizsgálati alanyoknak történt intravénás adás után a ponezimod dinamikus egyensúlyi állapotú eloszlási térfogata 160 liter.

A ponezimod nagymértékben kötődik a plazmaproteinekhez ($>$ 99%), és főként (78,5%) a teljes vér plazmafrakcióban oszlik el. Állatkísérletek azt mutatják, hogy a ponezimod könnyen átjut a vér-agy gáton.

Biotranszformáció

A ponezimod embereknél nagymértékben metabolizálódik a kiválasztódás előtt, noha a plazmában a változatlan ponezimod volt a fő keringő komponens. Két inaktív, keringő metabolitot is azonosítottak a humán plazmában, az M12-t és az M13-at. A teljes, gyógyszerrel összefüggő expozíció

megközelítőleg 20%-át az M13, és 6%-át az M12 adja. A ponezimod terápiás dózisa mellett elért koncentrációkban mindkét metabolit inaktív az S1P-receptorokon.

A humán májpreparátumokon végzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a ponezimod metabolizmusa több, különálló enzimrendszeren keresztül megy végbe, beleértve többféle CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A és CYP4F12), UGT (elsősorban UGT1A1 és UGT2B7), valamint nem CYP450 oxidatív enzimeket is, ezek közül egyetlen enzim hozzájárulása sem meghatározó a teljes metabolizmushoz.

Az *in vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a napi egyszeri, 20 mg-os terápiás dózis mellett a ponezimod és annak M13 metabolitja a CYP- vagy UGT-enzimek vagy transzporterek esetén nem mutat semmilyen, klinikailag jelentős gyógyszerinterakciós potenciált.

Elimináció

Egyszeri intravénás alkalmazást követően a ponezimod teljes clearance-e 3,8 liter/óra. Orális alkalmazás után az eliminációs felezési ideje megközelítőleg 33 óra.

¹⁴C-ponezimod egyszeri, szájon át történő alkalmazását követően a dózis 57%–80%-a volt visszanyerhető a székletből (16% változatlan ponezimod formájában), és 10%–18% vizeletből (nincs változatlan ponezimod).

Linearitás

A ponezimod szájon át történő adagolása után a C_{max} és az AUC a vizsgált dózistartományban (1-75 mg) megközelítőleg a dózissal arányosan növekedett. A dinamikus egyensúlyi állapotú szintek megközelítőleg 2,0–6,0-szor magasabbak, mint az egyszeri dózis utániak, és a ponezimod fenntartó dózisa után 4 nappal kerül eléérésre.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. A normál veseműködésű betegekhez képest ($CrCl > 90$ ml/perc) a közepesen súlyos vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (a Cockcroft-Gault képlettel meghatározott becsült kreatinin-clearance ($CrCl$) a 30–59 ml/perc között a közepesen súlyos, és < 30 ml/perc a súlyos esetén) nem voltak jelentős változások a ponezimod C_{max} - és AUC-értékeiben. A dialízis ponezimod farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt hatását nem vizsgálták. A ponezimod magas plazmafehérje kötődése (több mint 99%) miatt a dialízis várhatóan nem változtatja meg a teljes és a nem-kötött ponezimod-koncentrációkat, és ezen megfontolás alapján dózismódosulásra nem kell számítani.

Májkárosodás

Az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő, de sclerosis multiplexben nem szenvedő felnőtt betegeknél (sorrendben Child–Pugh A, B és C stádium, $N = 8$, minden egyes kategória esetén), a ponezimod $AUC_{0-\infty}$ sorrendben 1,3-, 2,0- és 3,1-szeresére növekedett az egészséges vizsgálati alanyoknál észlelthez képest. Egy nagyobb számú beteget tartalmazó csoport ($n = 1245$), köztük 55, enyhe májkárosodásban és sclerosis multiplexben szenvedő beteg (a National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group kritériumai alapján osztályozva) populációs farmakokinetikai értékelése alapján a normál májfunkciójú betegekhez képest a ponezimod $AUC_{0-\infty}$ 1,1-szeres növekedését becsülték.

A ponezimod a közepesen súlyosan és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt, mivel a mellékhatások kockázata nagyobb lehet.

Azoknál a betegeknél, akik enyhe májkárosodásban szenvednek (Child–Pugh A stádium), a dózis módosítása nem szükséges.

Életkor

Egy populációs farmakokinetikai analízis eredményei azt mutatták, hogy az életkornak (tartomány: 17–65 év) nincs jelentős hatása a ponezimod farmakokinetikai tulajdonságaira. A ponezimodot az idős populációban (> 65 év) nem vizsgálták.

Nemek

A nemnek nincs klinikailag jelentős hatása a ponezimod farmakokinetikai tulajdonságaira.

Rassz

Nem észleltek klinikailag jelentős farmakokinetikai különbségeket a japán és fehér bőrű vagy fekete bőrű és fehér bőrű vizsgálati alanyok között.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egereknél, patkányoknál és kutyáknál a ponezimod 4 hétig történő adása után a tüdők átmeneti, adaptív pulmonalis histiocytosist és a tüdők tömegének növekedését figyelték meg, de 13–52 hétig történő adása után már nem volt tovább jelen, vagy kevésbé kifejezett volt. A tüdőeltérésekre vonatkozóan a mellékhatást még nem okozó szintet (*no observed adverse effect level* – NOAEL) patkányoknál és kutyáknál azonosították 4 hetes toxicitási vizsgálatokban, és a 20 mg/nap javasolt humán dózist (recommended human dose – RHD) követően a humán szisztémás expozícióhoz hasonló vagy annál alacsonyabb C_{max} - és AUC_{0-24} -értékekkel járt.

Kutyáknál a szívben megfigyelt artériás léziók a hemodinamikai változások következményei voltak. A kutya közismerten különösen érzékeny a szív hemodinamikai változásaira, és a kísérő toxicitás fajspecifikus lehet, és nem prediktív a humán kockázatok szempontjából. A javasolt, 20 mg/nap humán dózis melletti szisztémás expozícióval összehasonlítva, a mellékhatást még nem okozó szint kutyáknál az AUC_{0-24} -n és C_{max} -on alapuló humán szisztémás expozíció sorrendben 4,3-szerese és 6,2-szerese volt.

Genotoxicitás és karcinogenitás

In vitro és *in vivo* a ponezimod nem mutat genotoxikus potenciált.

A ponezimod orális karcinogenitási vizsgálatait egerekkel és patkányokkal végezték legfeljebb 2 évig. Patkányoknál a legmagasabb vizsgált dózison, ami a javasolt, 20 mg-os javasolt humán dózis melletti ponezimod plazma-expozíció (AUC) 18,7-szeresének felel meg, nem észleltek daganatos léziókat. Egereknél a ponezimod minden kezelt hímnél és nagy dózisú nősténynél növelte a hemangiosarcoma és hemangioma kombinált teljes előfordulási gyakoriságát. A nőstényeknél vizsgált legalacsonyabb dózis karcinogenezis esetén a megfigyelhető hatást nem okozó szint (*No Observed Effect Level* - NOEL), és az AUC_{0-24} a javasolt, 20 mg-os humán dózis melletti szisztémás expozíció 2,4-szerese.

Fertilitás és reprodukció toxicitás

A javasolt, 20 mg-os humán dózis melletti plazma-expozíció (AUC) megközelítőleg akár 18-szorosaig (hímeknél) és 31-szereséig (nőstényeknél) a ponezimodnak nem volt a hím és nőstény fertilitásra gyakorolt hatása patkányoknál.

Amikor a ponezimodot az organogenesis időszaka alatt *per os* adták vemhes patkányoknak, akkor az embryo-foetalis túlélés, a növekedés és a morfológiai fejlődés súlyosan károsodott. Major skeletalis és visceralis rendellenességekkel járó teratogén hatásokat szintén megfigyeltek. Amikor a ponezimodot az organogenesis időszaka alatt *per os* adták vemhes nyulaknak, akkor a poszt-implantációs veszteség enyhe emelkedését és foetalis eltéréseket (visceralis és skeletalis) észleltek. A mellékhatást még nem okozó szint melletti plazma-expozíció (AUC) patkányoknál és nyulaknál (mindkét fajnál 1 mg/kg/nap) alacsonyabb mint embereknél a javasolt, 20 mg-os humán dózis melletti plazma-expozíció.

Amikor a ponezimidot nőtény patkányoknak szájon át adták a vemhesség és a szoptatás teljes ideje alatt, az utódoknál a legmagasabb vizsgált dózisok mellett a kölykök csökkent túlélését és testtömeg-növekedését, valamint késleltetett szexuális érését figyelték meg. Az F1 nőtények fertilitása csökkent. A mellékhatást még nem okozó 10 mg/kg/nap szint melletti AUC₀₋₂₄ a javasolt, 20 mg/nap humán dózis melletti AUC₀₋₂₄ 1,2–1,5-szerese. A ponezimod jelen volt az F1 kölykök plazmájában, ami a szoptató anyaállatok anyatejéből történő expozíciót jelez.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Kroszkarmellóz-nátrium
Laktóz-monohidrát
Magnézium-sztearát
Mikrokristályos cellulóz
Povidon K30
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid
Nátrium-lauril-szulfát

Tabletta bevonat

Hipromellóz 2910
Laktóz-monohidrát
Makrogol 3350
Titán-dioxid
Triacetin

Ponvory 3 mg filmtabletta

Vörös vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)

Ponvory 4 mg filmtabletta

Vörös vas-oxid (E172)
Fekete vas-oxid (E172)

Ponvory 5 mg filmtabletta

Fekete vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)

Ponvory 7 mg filmtabletta

Vörös vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)

Ponvory 8 mg filmtabletta

Vörös vas-oxid (E172)
Fekete vas-oxid (E172)

Ponvory 9 mg filmtabletta

Vörös vas-oxid (E172)
Fekete vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)

Ponvory 10 mg filmtabletta

Vörös vas-oxid (E172)

Sárga vas-oxid (E172)

Ponvory 20 mg filmtabletta

Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A nedvességmegkötőt tartalmazó Alu/alu buborékcsomagolás egy laminált, hidegen formált Alu fóliából és integrált nedvességmegkötőből, valamint egy laminált, nyomásra átszakadó Alu fedőfóliából áll.

Kezelésindító csomag

A 2 hetes terápiára tervezett, 14 filmtablettát tartalmazó buborékcsomagolás az alábbiakat tartalmazza:

2 db 2 mg-os filmtabletta
2 db 3 mg-os filmtabletta
2 db 4 mg-os filmtabletta
1 db 5 mg-os filmtabletta
1 db 6 mg-os filmtabletta
1 db 7 mg-os filmtabletta
1 db 8 mg-os filmtabletta
1 db 9 mg-os filmtabletta
3 db 10 mg-os filmtabletta

Ponvory 20 mg filmtabletta (fenntartó csomag)

28 filmtablettát tartalmazó csomagolás vagy 84 (3 × 28 db-os csomagolás) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 Különleges tárolási előírások

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1550/001

EU/1/21/1550/002

EU/1/21/1550/003

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK /
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. május 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Ponvory forgalmazásának elkezdése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) minden tagállamban jóvá kell hagyatnia az illetékes nemzeti hatósággal a képzési program formáját és tartalmát, beleértve a kommunikációs médiát, a forgalmazás körülményeit és a program minden más aspektusát is.

A Forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden egyes tagállamban, ahol a Ponvory forgalomba kerül, az összes egészségügyi szakembernek, aki várhatóan felírja a Ponvory-t, meg kell kapnia az egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató csomagot, ami az alábbiakat tartalmazza:

- Információ, hogy hol található a Ponvory legújabb Alkalmazási előírása,
- Egészségügyi szakembereknek szóló ellenőrzőlista,
- Betegeknek/gonдозóiknak szóló útmutató,
- Betegeknek szóló, terhesség-specifikus emlékeztető kártya.

Egészségügyi szakembereknek szóló ellenőrzőlista

Az egészségügyi szakembereknek szóló ellenőrzőlista az alábbi, fontos üzeneteket fogja tartalmazni:

- Dózis eszkaláció a kezelés elkezdésekor:
 - A kezelést az 1. nap egy darab, napi egyszeri 2 mg-os tablettával kell elkezdni, és a 14 napos titrálási menetrend szerint kell folytatni, amit az alábbi táblázat ismertet:

Titrálás napja	Napi adag
1. és 2. nap	2 mg
3. és 4. nap	3 mg
5. és 6. nap	4 mg
7. nap	5 mg
8. nap	6 mg
9. nap	7 mg
10. nap	8 mg
11. nap	9 mg
12., 13. és 14. nap	10 mg

A dózistitrálás befejezése után a Ponvory javasolt fenntartó dózisa naponta egyszer, egy 20 mg-os tablettá, szájon át bevéve.

- A Ponvory-kezelés újrakezdése a kezelés dózistitrálás vagy fenntartó időszak alatti megszakítása után:
 - Ha kevesebb mint 4, egymást követő dózis marad ki, a kezelés az első kihagyott adaggal újra elkezdhető.
 - Ha 4 vagy több, egymást követő dózis marad ki, a kezelés a titrálási rend 1. napjával (2 mg) kezdhető újra (új kezeléscsomag).

Az első dózis esetén ugyanaz a monitorozás javasolt, mint a kezelés elkezdésekor, amikor 4 vagy több, egymást követő Ponvory dózis marad ki a kezelés titrálási vagy fenntartó időszaka alatt.

- Kötelező tennivalók a kezelés elkezdése előtt:

A Ponvory első dózisa előtt

- Elektrokardiogram (EKG) végzése annak meghatározása érdekében, hogy az első dózis utáni monitorozás szükséges-e. Bizonyos, már meglévő betegségekben szenvedő betegeknél az első dózis utáni monitorozás javasolt (lásd alább).
- A kezelés elkezdése előtt, vagy a korábbi kezelés abbahagyása után 6 hónapon belüli teljes vércép és minőségi vércép (beleértve a lymphocytaszámot is) eredményeinek ellenőrzése.
- A kezelés elkezdése előtt 6 hónapon belül májfunkciós vizsgálatot (transzaminázok, bilirubin) kell végezni.
- A kezelés elkezdése előtt vizsgálni kell a fundust, beleértve a maculát is. A macula oedemás betegeknél annak megszűnéséig a Ponvory-kezelést nem szabad elkezdni.
- A fogamzóképes nőknél a kezelés elkezdése előtt egy negatív terhességi teszt eredménynek kell rendelkezésre állnia.
- Azoknál a betegeknél, akiknél nem szerepel az anamnézisben egy egészségügyi szakember által megerősített varicella-fertőzés vagy akiknél a varicella zoster vírus (VZV) elleni, teljes oltási sorozat dokumentációja nem áll rendelkezésre, azoknál varicella zoster vírus antitest kimutatást kell végezni. Ha az negatív, akkor legalább

4 héttel a Ponvory-kezelés elkezdése előtt VZV elleni vakcináció javasolt, hogy a védőoltás teljes hatása kialakulhasson.

- A súlyos, aktív fertőzésben szenvedő betegek Ponvory-kezelésének elkezdését a fertőzés megszűnéséig halasztani kell.
- Az aktuális és a korábbi gyógyszerek felülvizsgálata. Ha a beteg daganatellenes, immunszuppresszív vagy immunmoduláló kezeléseket kap, vagy ha az anamnézisében ezeknek a gyógyszereknek a korábbi alkalmazása szerepel, akkor a kezelés elkezdése előtt mérlegelni kell az immunrendszerre gyakorolt, lehetséges, nem kívánt, additív hatásokat.
- Meg kell határozni, hogy a betegek szednek-e olyan gyógyszereket, amelyek le tudják lassítani a szívverést vagy az atrioventricularis (AV) átvezetést.

Első dózis utáni monitorozás

- Azoknál a betegeknél javasolt, akiknek sinus bradycardiájuk (szívfrekvencia < 55 szívverés/perc), első- vagy másodfokú (Mobitz I-típusú) AV-blokkjuk van, vagy az anamnézisükben myocardialis infarctus vagy szívelégtelenség szerepel a kezelés elkezdése előtt több mint 6 hónappal, és az állapotuk stabil.
 - A betegeknél az első dózis után a pulzusszám és a vérnyomás legalább óránkénti mérésével 4 órán át monitorozni kell a bradycardia okozta panaszokat és tüneteket.
 - Ezeknél a betegeknél a 4 órás obszervációs időszak végén EKG-t kell készíteni.
 - A monitorozást a tünetek megszűnéséig folytatni kell, ha:
 - a szívfrekvencia az adagolás után 4 órával < 45 szívverés/perc,
 - a szívfrekvencia az adagolás után 4 órával a legalacsonyabb adagolás utáni értéken van, vagy
 - az EKG az adagolás után 4 órával újonnan megjelenő, másodfokú vagy magasabb fokú AV-blokkot mutat.
 - Amennyiben gyógyszeres kezelés szükséges, akkor a monitorozást egész éjszaka folytatni kell, és a 4 órás monitorozást a második adag után is meg kell ismételni.
- A Ponvory adásának elkezdése előtt, az általános előny-kockázat arány és a legmegfelelőbb monitorozási stratégia meghatározása érdekében kardiológus tanácsát kell kérni a következő betegeknél:
 - jelentős QT-megnyúlású betegek (QTc >500 ms), vagy akiket már kezeltek ismert arhythmogén tulajdonságokkal rendelkező, QT-távolságot megnyújtó gyógyszerekkel (*torsades de pointes* kockázata).
 - pitvari flatternben/fibrillációban vagy Ia osztályba (pl. kinidin, prokainamid) vagy III. osztályba (pl. amiodaron, szotalol) tartozó antiarrhythmias gyógyszerekkel kezelt arhythmiaiban szenvedő betegek.
 - instabil ischaemiás szívbetegségben, a kezelés elkezdése előtt több mint 6 hónappal kialakuló dekompenzált szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, és olyan betegeknél, akiknek az anamnézisben szívleállás, cerebrovascularis kórkép (a kezelés elkezdése előtt több mint 6 hónappal kialakuló TIA, stroke) és nem beállított hypertonia szerepel, mivel ezek a betegek rosszul tolerálhatják a jelentős bradycardiát, a kezelés nem javasolt.
 - olyan betegek, akiknek az anamnézisében Mobitz II-típusú másodfokú vagy magasabb fokú AV-blokk, sick-sinus szindróma vagy sinoatrialis blokk szerepel.
 - olyan betegek, akiknek az anamnézisében visszatérő syncope vagy tünetekkel járó bradycardia szerepel.
 - az egyidejűleg olyan gyógyszereket kapó betegek, amelyek csökkentik a szívfrekvenciát (pl. béta-blokkolók, nem dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók [diltiazem és verapamil] és egyéb olyan gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a szívfrekvenciát, mint például a digoxin). Esetükben mérlegelni kell a szívfrekvenciát nem csökkentő gyógyszerekre történő átállítást. Ezeknek a gyógyszereknek a Ponvory elkezdése alatt történő egyidejű alkalmazása súlyos bradycardiával és szívblokkal járhat.

- A Ponvory az alábbi betegeknél ellenjavallt:
 - a készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szemben túlérzékeny betegek.
 - immundeficiens állapotú betegek.
 - olyan betegek, akiknél az előző 6 hónapban myocardialis infarktust, instabil anginát, stroke-ot, TIA-t, hospitalizációt igénylő szívelégtelenséget vagy New York Heart Association (NYHA) III/IV. stádiumú szívelégtelenséget észleltek.
 - olyan betegek, akiknek Mobitz II-típusú másodfokú AV-blokkja, harmadfokú AV-blokkja vagy sick-sinus szindrómája van, kivéve, ha a betegnek működő pacemaker-e van.
 - súlyos, aktív fertőzésben szenvedő betegek és aktív, krónikus fertőzésben szenvedő betegek.
 - aktív tumoros betegek.
 - közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (Child-Pugh B és C stádium).
 - terhes nők, hatékony fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nők.
- A Ponvory csökkenti a perifériás vérben a lymphocytaszámot. A kezelés elkezdése előtt vagy a korábbi kezelés abbahagyása után 6 hónapon belüli teljes és a minőségi vérkép eredményeit (a lymphocytaszámot is beleértve) minden betegnél ellenőrizni kell a kezelés elkezdése előtt. A kezelés alatt a teljes vérkép rendszeres időközönként végzett vizsgálata is javasolt. Ha a $< 0,2 \times 10^9/l$ -es abszolút lymphocytaszám megerősítésre kerül, az a Ponvory-kezelés megszakításához kell vezetessen, amíg a szám el nem éri a $> 0,8 \times 10^9/l$ -t, miután a Ponvory újrakezdése mérlegelhető.
- A Ponvory-nak immunszuppresszív hatása van, ami a betegeket fertőzésre predisponálja, beleértve az opportunist fertőzéseket is, amelyek végzetes kimenetelűek is lehetnek, és növelheti a malignitások, különösen a cutan malignitások kialakulásának kockázatát. A betegeket körültekintően monitorozni kell, különösen azokat, akiknek kísérőbetegségeik vannak vagy ismert kockázati tényezők állnak fent náluk, mint például a korábbi immunszuppresszív kezelés. A kezelés abbahagyását azoknál a betegeknél, akiknél emelkedett a fertőzések vagy a malignitások kockázata, esetről-esetre kell mérlegelni.
 - A Ponvory-kezelés elkezdését a súlyos, aktív fertőzésekben szenvedő betegeknél – azok megszűnéséig késleltetni kell. Mérlegelni kell a kezelés súlyos fertőzések alatti felfüggesztését. Az additív immunrendszeri hatások kockázata miatt a daganatellenes, immunmoduláló vagy immunszuppresszív terápiákat óvatosan kell egyidejűleg alkalmazni, illetve azoknál a betegeknél is óvatosan kell eljárni, akiknél ilyen terápiákat korábban alkalmaztak. Ugyanebből az okból a kortikoszteroidokkal végzett, tartós egyidejű kezeléssel csak gondos mérlegelés után szabad dönteni és figyelembe kell venni az elhúzó immunrendszeri hatással rendelkező gyógyszereknél a felezési időt és a hatásmódot is, amennyiben ilyen gyógyszerrel történik váltás
 - A malignus bőrdaganatokra fokozottan figyelni kell. Figyelmeztetni kell a betegeket, hogy fényvédelem nélkül ne menjenek a napra és UV fényre. A betegek nem kaphatnak egyidejűleg fototerápiát ultraibolya B (UVB) sugárzással vagy pszoralén és ultraibolya A (PUVA) fotokemoterápiát. A megfelelő monitorozás meghatározása érdekében a már meglévő bőrbetegségekből szenvedő betegeket, valamint az új vagy változó bőrléziókkal rendelkező betegeket bőrgyógyászhoz kell utalni.
- A betegeket utasítani kell arra, hogy a Ponvory-kezelés alatt és az utolsó Ponvory dózist követően legfeljebb 1 hétig azonnal jelentsek kezelőorvosuknak a fertőzésekre utaló panaszokat és tüneteket. Az orvosoknak szintén éberrel kell figyelniük a fertőzésre utaló jeleket és tüneteket.
 - Ha cryptococcus okozta meningitisre (CM) van gyanú, a Ponvory-kezelést a cryptococcus-fertőzés kizárásáig fel kell függeszteni. Ha cryptococcus meningitist diagnosztizálnak, megfelelő kezelést kell kezdeni.

Végzetes kimenetelű cryptococcus meningitis és disszeminált cryptococcus fertőzések eseteiről számoltak be más szfingozin 1-foszfát (S1P)-receptor-modulátorokkal kezelt betegeknél.

- Az orvosoknak éberrel kell figyelniük a progresszív multifokális leukoencephalopathiára (PML) utaló klinikai panaszokat és tüneteket vagy a mágneses rezonancia vizsgálati (MR) eredményeket, ami az agy egy opportunistája vírusfertőzése, amit a John Cunningham polyoma vírus okoz. Ha PML-re van gyanú, a Ponvory-kezelést a PML kizárásáig fel kell függeszteni. Ha PML igazolódik, a Ponvory-kezelést abba kell hagyni.

Egy másik S1P-receptor-modulátorral és egyéb sclerosis multiplex elleni terápiákkal kezelt betegeknél progresszív multifokális leukoencephalopathia eseteiről számoltak be.

- Az élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák a fertőzések kockázatát hordozhatják, és ezért azokat a kezelés alatt és legfeljebb 1 hétig a Ponvory-kezelés abbahagyása után kerülni kell. Ha az élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinákkal történő immunizálás szükséges, akkor a Ponvory-kezelést a tervezett vakcináció előtt 1 hétig, valamint utána 4 hétig szüneteltetni kell.
- Minden betegnél javasolt a fundus szemészeti vizsgálata, a maculát is beleértve:
 - a Ponvory-kezelés elkezdése előtt.
 - bármikor, ha egy beteg a Ponvory-kezelés alatt a látásban bekövetkező, bármilyen változásról számol be. A macula oedemás betegeknél, annak megszűnéséig, a ponezimid-kezelést nem szabad elkezdni. Azokat a betegeket, akiknél a macula oedema vizuális tünetei jelentkeznek, meg kell vizsgálni. Ha macula oedema igazolódik, a Ponvory-kezelést abba kell hagyni. A macula oedema megszűnése után, a kezelés ismételt elkezdése előtt a Ponvory potenciális előnyeit és kockázatait mérlegelni kell.
 - Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében uveitis vagy diabetes mellitus szerepel, rendszeresen vizsgálni kell a fundust, beleértve a maculát is, a Ponvory-kezelés elkezdése előtt, és kontrollvizsgálatokat is végezni kell a kezelés alatt.
- A Ponvory alkalmazása ellenjavallt a terhesség alatt és a fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nőknél.
 - A kezelés elkezdése előtt a fogamzóképes nők esetén negatív terhességi teszteredményekre kell rendelkezésre állnia. A terhességi tesztet megfelelő időközönként meg kell ismételni a kezelés alatt.
 - A fogamzóképes nőket egy Betegeknek szóló, terhesség-specifikus emlékeztető kártya segítségével fel kell világosítani a Ponvory-kezelés alatti, súlyos magzati kockázatok lehetőségéről a Ponvory-kezelés megkezdése előtt, illetve a kezelés során.
 - A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a Ponvory-kezelés alatt és legalább 1 hétig a kezelés abbahagyását követően.
 - A Ponvory-kezelést legalább 1 héttel a megtermékenyítés megpróbálása előtt abba kell hagyni.
 - A betegség aktivitása visszatérhet, amikor a Ponvory-kezelést terhesség vagy a megtermékenyítés megpróbálása miatt abbahagyják.
 - Ha egy nő a kezelés alatt teherbe esik, a Ponvory adását azonnal abba kell hagyni. A Ponvory-kezeléssel járó, magzatra gyakorolt káros hatások kockázatára vonatkozóan orvosi tanácsot kell adni, és kontrollvizsgálatokat kell végezni.
 - A Ponvory nem alkalmazható szoptatás alatt.
 - Az orvosokat arra kell ösztönözni, hogy a terhes betegeket vonják be a terhesség Ponvory melletti kimenetelét fokozottan monitorozó programba (*Ponvory Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring – POEM*), vagy a terhes nők is regisztrálhatják oda saját magukat.
- A Ponvory-t szedő betegeknél előfordulhat a transzaminázok és a bilirubin szintjének emelkedése. A kezelés elkezdése előtt ellenőrizni kell az előző 6 hónapban végzett májfunkciós vizsgálatok eredményeit. Azoknál a betegeknél, akiknél a Ponvory-kezelés alatt májműködési

zavarra utaló tünetek alakulnak ki, monitorozni kell a hepatotoxicitást, és a kezelést abba kell hagyni, ha jelentős májkárosodás igazolódik (pl. az alanin-aminotranszferáz [ALAT] szintje meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát, és az összbilirubinszint meghaladja a normálérték felső határának a kétszeresét).

- A Ponvory a légzésfunkció romlását okozhatja. A Ponvory-kezelés alatt spirometriával vizsgálni kell a légzésfunkciót, ha az klinikailag indokolt.
- A Ponvory-kezelés alatt a vérnyomást rendszeresen ellenőrizni kell.
- A Ponvory-val kezelt betegeknél görcsrohamokról számoltak be. Az orvosoknak éberem kell figyelniük a görcsrohamokra, különösen azoknál a betegeknél, akiknek a korábbi anamnézisében görcsroham vagy a családi anamnézisében epilepszia szerepel.
- Egy S1P-receptor-modulátort kapó betegeknél posterior reversibilis encephalopathia szindróma (PRES) ritka eseteiről számoltak be. Ha egy Ponvory-val kezelt betegnél váratlan neurológiai vagy pszichiátriai panaszok vagy tünetek, a megnövekedett intracranialis nyomásra vagy gyors neurológiai romlásra utaló panaszok vagy tünetek alakulnak ki, azonnal teljes fizikális és neurológiai vizsgálatot kell végezni, és mérlegelni kell az MR-vizsgálat elvégzését is. A PRES tünetei rendszerint reverzibilisek, de ischaemiás stroke vagy cerebrális vérzés is kifejlődhet belőle. A diagnózis felállításának és kezelésnek a késlekedése végleges neurológiai következményekhez vezethet. Posterior reversibilis encephalopathia szindróma gyanúja esetén a Ponvory-kezelést abba kell hagyni.

Betegeknek/gondozóiknak szóló útmutató

A Betegeknek/gondozóiknak szóló útmutató az alábbi, fontos üzeneteket fogja tartalmazni:

- Milyen típusú gyógyszer a Ponvory, és hogyan hat?
- Mi az a szklerózis multiplex?
- A betegeknek a kezelés elkezdése előtt végig kell olvasniuk a betegtájékoztatót, és a kezelés alatt meg kell őrizniük arra az esetre, ha a kezelés során el kellene olvasniuk.
- A Ponvory első adagjának bevétele előtt a betegeknél EKG-t kell végezni annak meghatározása érdekében, hogy szükséges-e az első dózis utáni monitorozás. Abban az esetben is szükséges EKG-vizsgálat, amennyiben 4 vagy annál több egymást követő dózis miatt a kezelés újraindítása szükséges.
- A Ponvory-kezelés elkezdésekor a betegeknek a kezelésindító csomagot kell alkalmazniuk, és a 14 napos titrálási menetrendet kell követniük.
- A betegeknek azonnal jelenteniük kell a gyógyszert elrendelő orvosnak minden, a Ponvory első dózisa után jelentkező, lassú szívverésre utaló jelet és tünetet (pl. szédülés, vertigo, hányinger és palpitatio).
- A betegeknek a kezelés megszakítása esetén (vagyis ha az adag 4 vagy több, egymást követő nap kimarad) beszélniük kell a gyógyszert felíró orvossal. A betegeknek nem szabad újratekdeniük a Ponvory-kezelést anélkül, hogy tanácsot kérnének a gyógyszert felíró orvostól, mert előfordulhat, hogy egy új kezelésindító csomaggal kell ismét elkezdni a kezelést.
- Az első Ponvory-dózis bevétele előtt a betegeknek rendelkezniük kell korábbi (azaz 6 hónapnál nem régebbi vagy a korábbi terápia leállítását követő) vérvételi vizsgálati eredménnyel, mely vérképet is magába foglal.
- Azokat a betegeket, akiknek nem volt varicella zoster vírus (VZV) fertőzésük (bárányhimlő), vagy akiket korábban nem oltottak be VZV ellen, tesztelni kell és amennyiben szükséges, javasolt, hogy a Ponvory-kezelés elkezdése előtt legalább 4 héttel oltást kapjanak.
- A betegeknek a Ponvory-kezelés alatt és legfeljebb még 1 hétig az utolsó dózis Ponvory bevétele után azonnal jelenteniük kell minden, fertőzésre utaló panaszt és tünetet a gyógyszert felíró orvosnak.

- A kezelés elkezdése előtt a beteg látását ellenőrizni kell. A betegeknek a Ponvory-kezelés alatt és legfeljebb még 1 hétig a kezelés vége után azonnal jelenteniük kell minden, látásromlásra utaló panaszt és tünetet a gyógyszer felíró orvosnak.
- A Ponvory-t tilos alkalmazni a terhesség alatt vagy azoknál a fogamzóképes nőknél, akik nem használnak hatékony fogamzásgátlást. A fogamzóképes nőknél az alábbiak szükségesek:
 - tájékoztatást kell kapniuk a gyógyszer felíró orvostól a Ponvory-kezeléssel járó, magzatra gyakorolt káros hatások kockázatáról, a kezelés elkezdése előtt, majd azt követően is rendszeresen.
 - negatív terhességi teszttel kell rendelkezniük a Ponvory-kezelés elkezdése előtt.
 - hatékony fogamzásgátlás alkalmazása a Ponvory-kezelés alatt és legalább 1 hétig a Ponvory-kezelés vége után. Tanácsos, hogy a betegek értekezzenek kezelőorvosukkal a fogamzásgátlás megbízható módszereiről.
 - tájékoztatást kell kapniuk a gyógyszer felíró orvostól, hogy a betegség aktivitása visszatérhet, ha a Ponvory-kezelést a terhesség vagy a megtermékenyítés megpróbálása miatt abbahagyják.
 - azonnal jelenteniük kell minden terhességet (kívánt vagy nem kívánt), ami a Ponvory-kezelés alatt vagy a Ponvory-kezelés vége után legfeljebb 1 héten belül alakul ki.
 - azonnal leállítaniuk a Ponvory-kezelést, ha a kezelés alatt teherbe esnek.
 - szoptatás alatt nem alkalmazhatják a Ponvory-t.

További információkért és a fogamzásgátlásra, terhességre és szoptatásra vonatkozó útmutatásért el kell olvasniuk a betegeknek szóló, terhesség-specifikus emlékeztető kártyát.

- A kezelés elkezdése előtt májfunkciós vizsgálatot kell végezni. A betegeknek azonnal jelenteniük kell minden, májműködési zavarra utaló panaszt vagy tünetet (pl. hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, étvágytalanság, a bőr vagy a szemfehérjék besárgulása, sötét vizelet) a gyógyszer felíró orvosnak.
- A betegeknek azonnal jelenteniük kell minden, újonnan kialakuló vagy súlyosbodó légzési zavarra utaló jelet vagy tünetet (pl. légszomj) a gyógyszer felíró orvosnak.
- A Ponvory-kezelés alatt a vérnyomást rendszeresen ellenőrizni kell.
- A Ponvory-val kezelt betegeknél a bőr rákos daganatairól számoltak be. A betegeknek védeniük kell magukat a napfénytől és az UV sugárzástól, például védőruházat viselésével és magas fényvédő faktorú naptej rendszeres alkalmazásával. A betegeknek azonnal tájékoztatniuk kell a gyógyszer felíró orvost, ha bármilyen, a bőrben lévő csomó (pl. fényes, gyöngyházfényű csomó), folt vagy nyílt seb alakul ki a bőrükön, ami nem gyógyul meg hetek alatt. A bőrrák tünetei közé tartozhat a bőrszövet kóros növedéke vagy megváltozása (például szokatlan anyajegyek), a színük, formájuk vagy méretük megváltozása az idő múlásával.
- A betegeknek a gyógyszer felíró orvost a korábbi anamnézisben vagy a családi anamnézisben szereplő epilepsziáról.
- A betegeknek azonnal jelenteniük kell minden, posterior reversibilis encephalopathia szindrómára utaló jelet vagy tünetet (azaz a hirtelen kialakuló, súlyos fejfájást, a hirtelen kialakuló zavartságot, a hirtelen kialakuló látásvesztést vagy egyéb, a látásban kialakuló változást, görcsrohamot) a gyógyszer felíró orvosnak.

Betegeknek szóló, terhesség-specifikus emlékeztető kártya

A fogamzóképes nőknek készült, Betegeknek szóló, terhesség-specifikus emlékeztető kártya a következő, legfontosabb üzeneteket fogja tartalmazni:

- A Ponvory alkalmazása ellenjavallt a terhesség alatt és a fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nőknél.
- A gyógyszer felíró orvosok felvilágosítást fognak nyújtani a kezelés elkezdése előtt és azt követően is rendszeresen a Ponvory magzatra gyakorolt, káros hatásaira, valamint a kockázat minimalizálásához szükséges teendőkre vonatkozóan.
- A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a Ponvory-kezelés alatt és legalább 1 hétig a kezelés befejezését követően. Tanácsos, hogy a betegek beszéljenek kezelőorvosukkal a fogamzásgátlás megbízható módszereiről.

- A Ponvory-kezelés elkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni, és a negatív eredményt a gyógyszer felíró orvosnak meg kell erősítenie. A terhességi tesztet a kezelés alatt megfelelő időközönként meg kell ismételni.
- Ha egy nő teherbe esik, arra van gyanú, hogy terhes, vagy úgy dönt, hogy teherbe esik, akkor a Ponvory-kezelést azonnal le kell állítani, és a magzatra gyakorolt káros hatások kockázatára vonatkozó orvosi tanácsot kell adni. Kontrollvizsgálatokat kell végezni. A betegeknek azonnal jelenteniük kell a gyógyszer felíró orvosuknak bármely (szándékos vagy nem szándékos) teherbeesést, amely a Ponvory kezelés alatt vagy a Ponvory befejezését követő legfeljebb egy hétig következik be.
- A Ponvory-t legalább 1 héttel a megtermékenyítés megpróbálása előtt le kell állítani.
- A betegség aktivitása visszatérhet, ha a Ponvory-kezelést a terhesség vagy a megtermékenyítés megpróbálása miatt abbahagyják.
- A terhesség alatt Ponvory-t kapó nőket arra kell biztatni, hogy csatlakozzanak a terhesség Ponvory melletti kimenetelét fokozottan monitorozó programhoz (*Ponvory Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring*-hoz – POEM).
- A Ponvory nem alkalmazható szoptatás alatt.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A KEZELÉSINDÍTÓ CSOMAG KARTONDOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ponvory 2 mg filmtabletta
Ponvory 3 mg filmtabletta
Ponvory 4 mg filmtabletta
Ponvory 5 mg filmtabletta
Ponvory 6 mg filmtabletta
Ponvory 7 mg filmtabletta
Ponvory 8 mg filmtabletta
Ponvory 9 mg filmtabletta
Ponvory 10 mg filmtabletta
ponezimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg ponezimidot tartalmaz 2 mg-os filmtablettánként
3 mg ponezimidot tartalmaz 3 mg-os filmtablettánként
4 mg ponezimidot tartalmaz 4 mg-os filmtablettánként
5 mg ponezimidot tartalmaz 5 mg-os filmtablettánként
6 mg ponezimidot tartalmaz 6 mg-os filmtablettánként
7 mg ponezimidot tartalmaz 7 mg-os filmtablettánként
8 mg ponezimidot tartalmaz 8 mg-os filmtablettánként
9 mg ponezimidot tartalmaz 9 mg-os filmtablettánként vagy
10 mg ponezimidot tartalmaz 10 mg-os filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a Betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Kezelésindító csomag

14 filmtabletta

A 2 hetes terápiás rend szerinti, 14 filmtablettát tartalmazó csomagolás tartalma:

2 db 2 mg-os Ponvory filmtabletta

2 db 3 mg-os Ponvory filmtabletta

2 db 4 mg-os Ponvory filmtabletta
1 db 5 mg-os Ponvory filmtabletta
1 db 6 mg-os Ponvory filmtabletta
1 db 7 mg-os Ponvory filmtabletta
1 db 8 mg-os Ponvory filmtabletta
1 db 9 mg-os Ponvory filmtabletta
3 db 10 mg-os Ponvory filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1550/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

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

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ TÁRCA A KEZELÉSINDÍTÓ CSOMAGHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ponvory 2 mg filmtabletta
Ponvory 3 mg filmtabletta
Ponvory 4 mg filmtabletta
Ponvory 5 mg filmtabletta
Ponvory 6 mg filmtabletta
Ponvory 7 mg filmtabletta
Ponvory 8 mg filmtabletta
Ponvory 9 mg filmtabletta
Ponvory 10 mg filmtabletta
ponezimid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Kezelésindító csomag

A 2 hetes terápiás rend szerinti, 14 filmtablettát tartalmazó csomagolás tartalma:

2 db 2 mg-os Ponvory filmtabletta
2 db 3 mg-os Ponvory filmtabletta
2 db 4 mg-os Ponvory filmtabletta
1 db 5 mg-os Ponvory filmtabletta
1 db 6 mg-os Ponvory filmtabletta
1 db 7 mg-os Ponvory filmtabletta
1 db 8 mg-os Ponvory filmtabletta
1 db 9 mg-os Ponvory filmtabletta
3 db 10 mg-os Ponvory filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

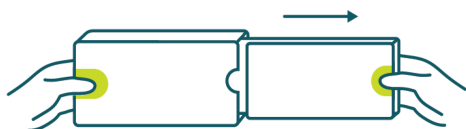
Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

(1) Nyomja be, és tartsa úgy



(2) Húzza ki



6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1550/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

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

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐ TÁRCA A KEZELÉSINDÍTÓ CSOMAGHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ponvory 2 mg filmtabletta
Ponvory 3 mg filmtabletta
Ponvory 4 mg filmtabletta
Ponvory 5 mg filmtabletta
Ponvory 6 mg filmtabletta
Ponvory 7 mg filmtabletta
Ponvory 8 mg filmtabletta
Ponvory 9 mg filmtabletta
Ponvory 10 mg filmtabletta
ponezimod

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag International NV

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB

1 tablettát vegyen be naponta

A kinyitáshoz hajtsa ki



A becsukáshoz hajtsa össze



A kezdés dátuma

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

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS A KEZELÉSINDÍTÓ CSOMAGHOZ (3 buborékcsomagolás leforrasztva egy belső tárcában)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ponvory 2 mg filmtabletta
Ponvory 3 mg filmtabletta
Ponvory 4 mg filmtabletta
Ponvory 5 mg filmtabletta
Ponvory 6 mg filmtabletta
Ponvory 7 mg filmtabletta
Ponvory 8 mg filmtabletta
Ponvory 9 mg filmtabletta
Ponvory 10 mg filmtabletta
ponezimod

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag International NV

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTON 20 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ponvory 20 mg filmtabletta
ponezimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg ponezimidot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1550/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ponvory 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ TÁRCA 20 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ponvory 20 mg filmtabletta
ponezimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg ponezimidot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

(1) Nyomja be, és tartsa úgy



(2) Húzza ki



6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1550/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ponvory 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐ KARTONTOK 20 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ponvory 20 mg filmtabletta
ponezimod

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag International NV

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB

1 tablettát vegyen be naponta

A kinyitáshoz hajtsa ki



A becsukáshoz hajtsa össze



A kezdés dátuma

1. hét, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

2. hét, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

3. hét, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

4. hét, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS 20 mg (2 buborécsomagolás a belső tárcába forrasztva)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ponvory 20 mg filmdoboz
ponezimid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag International NV

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KARTON 20 mg GYŰJTŐCSOMAGOLÁS („BLUE BOX”-szal)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ponvory 20 mg filmtabletta
ponezimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg ponezimidot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 84 (3 × 28 db-os csomagolás) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1550/003 84 tabletta (3 × 28 db-os csomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ponvory 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ TÁRCA 20 mg GYŰJTŐCSOMAGOLÁS („BLUE BOX” NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ponvory 20 mg filmtabletta
ponezimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg ponezimidot tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 filmtabletta. Gyűjtőcsomagolás tartalma. Egyenként nem hozhatók forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

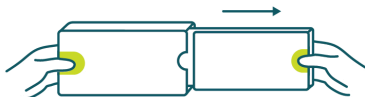
Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

(1) Nyomja be, és tartsa úgy



(2) Húzza ki



6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1550/003 84 tabletta (3 × 28 db-os csomagolás)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ponvory 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BELSŐ KARTONTOK 20 mg GYŰJTŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ponvory 20 mg filmtabletta
ponezimod

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag International NV

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

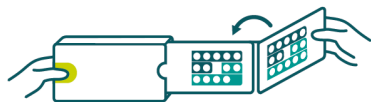
5. EGYÉB

1 tablettát vegyen be naponta

A kinyitáshoz hajtsa ki



A becsukáshoz hajtsa össze



A kezdés dátuma

1. hét, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

2. hét, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

3. hét, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

4. hét, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS 20 mg (2 buborécsomagolás a belső tárcába forrasztva)
GYÚJTÓCSOMAGOLÁS**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ponvory 20 mg filmtabletta
ponezimid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag International NV

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Ponvory 2 mg filmdoboz
Ponvory 3 mg filmdoboz
Ponvory 4 mg filmdoboz
Ponvory 5 mg filmdoboz
Ponvory 6 mg filmdoboz
Ponvory 7 mg filmdoboz
Ponvory 8 mg filmdoboz
Ponvory 9 mg filmdoboz
Ponvory 10 mg filmdoboz
Ponvory 20 mg filmdoboz
ponezimid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Ponvory, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Ponvory alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni a Ponvory-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Ponvory-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Ponvory, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Ponvory?

A Ponvory hatóanyagként ponezimidot tartalmaz. A ponezimid a szfingozin 1-foszfát (S1P)-receptor-modulátoroknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Ponvory?

A Ponvory-t a „szklerózis multiplex relapszáló formáinak” kezelésére alkalmazzák, aktív betegségben szenvedő felnőtteknél. Aktív a betegség a szklerózis multiplex relapszáló formáiban, amikor az relapszusban van (a tünetek fokozott mértékben jelentkeznek), vagy amikor az MR (mágneses rezonancia vizsgálat) eredménye gyulladás jeleit mutatja.

Mi az a szklerózis multiplex?

A szklerózis multiplex (SM) az agyban és a gerincvelőben lévő idegeket (a „központi idegrendszert”) érinti.

Szklerózis multiplexben az immunrendszer (a szervezet egyik fő védekezőrendszere) nem működik megfelelően. Az immunrendszer megtámadja az idegsejtek körüli védőréteget (mielinhüvelynek

hívják) – ez gyulladást okoz. A mielinhüvelynek ez a lebomlása megakadályozza, hogy az idegek megfelelően működjenek.

A szklerózis multiplex tünetei attól függenek, hogy az agy és a gerincvelő mely területei érintettek. Ezek közé tartozhatnak járás- és egyensúly problémák, gyengeség, zsibbadás, kettős látás és homályos látás, koordinációs zavar és húgyhólyagproblémák.

A relapszus tünetei teljesen eltűnhetnek, amikor a relapszusnak vége – de bizonyos problémák megmaradhatnak.

Hogyan hat a Ponvory?

A Ponvory csökkenti a keringő limfociták számát, amelyek az immunrendszer működésében érintett fehérvérsejtek. Ezt úgy éri el, hogy benttartja azokat a nyirokszervekben (nyirokcsomók). Ez azt jelenti, hogy kevesebb limfocita áll rendelkezésre ahhoz, hogy megtámadja az agyban és a gerincvelőben lévő idegek körüli mielinhüvelyt.

A szklerózis multiplexben szenvedő betegeknél a csökkenő idegkárosodás csökkenti a rohamok (relapszusok) számát, és lelassítja a betegség súlyosbodását.

2. Tudnivalók a Ponvory alkalmazása előtt

Ne szedje a Ponvory-t,

- ha allergiás a ponezimodra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha kezelőorvosa azt mondta Önnek, hogy Önnek súlyosan legyengült az immunrendszere.
- ha Önnek szívrohama, instabil anginának nevezett mellkasi fájdalom, sztrókja (agyi érkatasztrófa), mini sztrókja (átmeneti vérkeringési zavarral járó agyi történés, TIA) vagy bizonyos típusú szívelégtelensége volt az elmúlt 6 hónapban.
- ha Önnek bizonyos típusú szívblokkja (a szív kóros EKG-görbéje (elektrokardiogram), rendszerint lassú szívveréssel) vagy szabálytalan vagy kóros szívverése van („arritmia” vagy szívritmuszavar), kivéve, ha Önnek pacemaker-e van.
- ha Önnek súlyos, aktív fertőzése vagy aktív, krónikus fertőzése van.
- ha Önnek aktív rákos daganata van.
- ha Önnek közepesen súlyos vagy súlyos májbetegsége van.
- ha Ön terhes vagy olyan fogamzóképes nő, aki nem használ hatékony fogamzásgátlást.

Ha nem biztos benne, hogy ezek bármelyike igaz Önre, a Ponvory szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával a Ponvory szedése előtt, ha:

- szívritmuszavara van, vagy kóros vagy lassú a szívverése,
- valaha sztrókja volt, vagy az agyban lévő erekkel összefüggő, egyéb betegségei voltak,
- vagy hirtelen elájult (szinkópe),
- láza vagy fertőzése van,
- Önnek az immunrendszere egy betegség miatt nem működik megfelelően, vagy olyan gyógyszereket szed, amelyek gyengítik az immunrendszerét.
- soha nem volt bárányhimlője (varicella), vagy nem kapott védőoltást a bárányhimlő ellen. Lehet, hogy kezelőorvosa vérvizsgálatot végeztet a bárányhimlő vírus kimutatására. Előfordulhat, hogy Önnek a bárányhimlő elleni teljes oltási sorozatot meg kell kapnia, majd 1 hónapot várnia a Ponvory szedésének elkezdése előtt.
- légzési problémái vannak (mint például súlyos légzőszervi megbetegedés, tüdőfibrózis vagy krónikus obstruktív tüdőbetegség),
- májbetegsége van,
- cukorbetegsége van. A makulaödéma (lásd alább) kialakulásának esélye magasabb a cukorbetegségnek.

- szembetegsége van – különösen a szem „uveitisznek” nevezett gyulladása,
- magas a vérnyomása.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre (vagy nem biztos benne,) akkor a Ponvory szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a Ponvory szedése alatt az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

Lassú szívverés (bradikardia vagy bradiarritmia)

A Ponvory lelassíthatja az Ön szívverését – különösen, miután bevette az első adagot. Mielőtt beveszi a Ponvory első adagját, vagy mielőtt újakezdi a Ponvory-t a kezelés megszakítása után, elektrokardiogram-vizsgálatot kell végezni Önnél (EKG, ellenőrizni a szíve elektromos aktivitását).

- Ha Önnél a szívverés lelassulása miatt fokozott a mellékhatások kockázata, kezelőorvosa a Ponvory első adagjának bevétele után legalább 4 órán keresztül ellenőrizheti az Ön szívfrekvenciáját és vérnyomását.
- A 4. óra végén EKG-vizsgálat is történni fog Önnél. Ha Önnek még mindig nagyon lassú a szívverése, vagy csökken a szívfrekvenciája, előfordulhat, hogy Önt tovább is ellenőrizni kell, amíg ezek megszűnnek.

Fertőzések

A Ponvory fokozhatja Önnél a súlyos fertőzések kockázatát, amelyek életveszélyesek lehetnek. A Ponvory csökkenti a vérében lévő limfociták számát. Ezek a sejtek küzdenek a fertőzések ellen. A számuk rendszerint a kezelés leállítását követően 1 héten belül normalizálódik majd. Mielőtt elkezdi szedni a Ponvory-t, kezelőorvosának át kell néznie az Ön friss vérvizsgálati eredményében a fehérvérsejtek számát.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a Ponvory-kezelés alatt vagy a Ponvory utolsó adagja után 1 hétig ezek közül a fertőzésre utaló tünetek közül bármelyik jelentkezik:

- láz,
- fáradtság,
- testszerte jelentkező fájdalom,
- hidegrázás,
- hányinger,
- hányás,
- lázzal kísért fejfájás, tarkómerevség, fényérzékenység, hányinger, zavartság (ezek az agyhártyagyulladás tünetei lehetnek, ami az agy és a gerincvelőt borító hártya fertőzése).

Makulaödéma

A Ponvory látászavart okozhat, amit makulaödémának neveznek (folyadék felgyülemzése a szemfenéken (ideghártya), ami látászavart okozhat, beleértve a vakságot is).

A makulaödéma tünetei hasonlóak lehetnek, mint egy szklerózis multiplex roham látási tünetei (látóideg-gyulladásnak nevezik). Az elején előfordulhat, hogy semmilyen tünete sincs. Mindenképpen mondjon el kezelőorvosának minden, a látásában bekövetkező változást. Ha makulaödéma alakul ki, az rendszerint a Ponvory szedésének elkezdését követő első 6 hónapban kezdődik.

Mielőtt elkezdi szedni a Ponvory-t, kezelőorvosának ellenőriznie kell az Ön látását, és bármikor máskor is, ha a kezelés alatt a látásában bekövetkező változást észlel. Önnél magasabb a makulaödéma kockázata, ha Önnek diabétesze van, vagy valaha uveitisznek nevezett gyulladás volt a szemében.

Haladéktalanul forduljon kezelőorvosához, ha az alábbiak bármelyikét észleli:

- homályos foltok vagy árnyékok a látótér közepén,
- vak terület a látótér közepén,

- fényérzékenység,
- szokatlanul színes látvány.

Májbetegségek

A Ponvory májbetegségeket okozhat. Mielőtt elkezdi szedni a Ponvory-t, kezelőorvosának vérvizsgálatokat kell végeznie, hogy ellenőrizze az Ön májműködését.

Haladéktalanul forduljon kezelőorvosához, ha a májbetegség alábbi tüneteinek bármelyikét észleli:

- hányinger,
- hányás,
- hasi fájdalom,
- fáradtság,
- étvágytalanság,
- bőrének vagy a szeme fehérvéjének besárgulása,
- sötét vizelet.

Emelkedett vérnyomás

Mivel a Ponvory emelheti az Ön vérnyomását, kezelőorvosának rendszeresen ellenőriznie kell az Ön vérnyomását a Ponvory-kezelés alatt.

Napozás és a napfényvel szembeni védelem

Mivel a Ponvory növelheti a bőrrák kockázatát, korlátoznia kell a napfény és az UV-fény (ultraibolya sugárzás) bőrre jutását úgy, hogy:

- védőruházatot visel,
- rendszeresen magas fényvédőfaktorú naptejet alkalmaz.

Légzési zavarok

Néhány embernek, aki Ponvory-t szed, légszomja alakul ki. Haladéktalanul forduljon kezelőorvosához, ha újonnan kialakuló vagy súlyosbodó légzési zavarokat észlel.

Az agyban lévő erek vizenyője vagy szűkülete

Egy PRES-nek (poszterior reverzibilis encefalopátia szindróma) nevezett betegség fordult elő a Ponvory-hoz hasonló hatással rendelkező gyógyszerek mellett. Amikor abbahagyja a Ponvory szedését, akkor a PRES tünetei rendszerint javulnak. Ugyanakkor ha kezeletlen marad, sztrókhhoz vezethet.

Haladéktalanul forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- hirtelen kialakuló, erős fejfájás,
- hirtelen kialakuló zavartság,
- hirtelen kialakuló látásvesztés, vagy egyéb, a látásában bekövetkező változás,
- görcsrohamok.

A szklerózis multiplex rosszabbodása a Ponvory abbahagyása után

Amikor a Ponvory-t abbahagyják, a szklerózis multiplex tünetei visszatérhetnek. Ezek a kezelés előtti vagy alatti tünetekhez képest súlyosbodhatnak. Mindig beszéljen kezelőorvosával, mielőtt abbahagyná a Ponvory szedését. Mondja el kezelőorvosának, ha a Ponvory abbahagyása után a szklerózis multiplex tünetei súlyosbodnak.

Gyermekek és serdülők

A Ponvory-t nem vizsgálták gyermekeknél és serdülőknél, ezért alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Ponvory

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a receptre kapható gyógyszereket, a vény nélkül kapható készítményeket, a vitaminokat és a gyógynövénykészítményeket is. Különösen fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha az alábbiakat szedi:

- gyógyszerek, amelyek beállítják a szívritmusát (antiaritmiás gyógyszerek), a vérnyomását (vérnyomáscsökkentők) vagy a szívritmusát (mint például a kalciumcsatorna-blokkoló vagy béta-blokkoló gyógyszerek, amelyek lelassíthatják a szívverését).
- az immunrendszerre gyakorolt összeadó hatás miatt azok a gyógyszerek, amelyek befolyásolják az Ön immunrendszerét.

Vakcinák és a Ponvory

Mondja el kezelőorvosának, ha nemrégiben bármilyen védőoltást kapott, vagy ha védőoltás beadását tervezik Önnél. A Ponvory-kezelés alatt Önnek kerülnie kell az élő kórokozót tartalmazó védőoltásokat. Ha Ön élő kórokozót tartalmazó védőoltást kap, Ön megkaphatja azt a fertőzést, amit a vakcina megelőzni szándékozik. A Ponvory-t az élő kórokozót tartalmazó védőoltás előtt 1 héttel, valamint utána 4 hétig le kell állítani. Ezenkívül előfordulhat, hogy más védőoltások sem hatnak olyan jól, amikor a Ponvory-kezelés alatt adják.

Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség

- Terhesség alatt ne alkalmazza a Ponvory-t! Ha a Ponvory-t terhesség alatt alkalmazzák, fennáll a még meg nem született gyermek károsodásának kockázata.
- Ne alkalmazza, ha teherbe próbál esni, vagy ha Ön olyan nő, aki teherbe eshet, és nem használ hatékony fogamzásgátlást.

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nők esetében

Ha Ön fogamzóképes nő:

- A Ponvory-kezelés elkezdése előtt kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a meg nem született gyermeket érő károsodás kockázatáról, és terhességi tesztet kell végeznie, hogy ellenőrizze, Ön nem terhes.
- A Ponvory szedése alatt és a szedésének abbahagyása után még 1 hétig hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia.

Beszéljen kezelőorvosával a megbízható fogamzásgátló módszerekről.

Ha a Ponvory szedése alatt teherbe esik, hagyja abba a Ponvory szedését, és azonnal szóljon kezelőorvosának!

Ha Ön a Ponvory szedésének abbahagyása után 1 héten belül esik teherbe, beszéljen kezelőorvosával.

Szoptatás

A Ponvory szedése alatt nem szabad szoptatnia. Ennek az az oka, hogy a gyermekénél elkerülje a mellékhatások kockázatát, mivel a Ponvory átjuthat az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Ponvory várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Ponvory laktózt tartalmaz

A Ponvory laktózt (tejcukrot) tartalmaz, ami egy cukorfajta. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Ponvory nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Ponvory-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Hogyan kell szedni?

- A Ponvory-t pontosan úgy szedje, ahogy azt kezelőorvosa mondta Önnek. Ne változtasson az adagján, és ne hagyja abba a Ponvory szedését, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.
- **Minden nap csak egy tablettát vegyen be.** Azért, hogy könnyebben eszébe jusson bevenni a gyógyszert, azt minden nap ugyanabban az időben kell bevennie.
- Étkezés közben vagy attól függetlenül is be lehet venni.

Kezelésindító csomag (14 napos)

- A Ponvory-kezelést kizárólag a kezelésindító csomag alkalmazásával kezdje, amellyel az Ön adagja fokozatosan emelhető fel 14 nap alatt. A titrálási fázis célja, hogy a kezelés elkezdésekor csökkentsen minden, a szívverés lassulása miatti mellékhatást.
- Írja fel a Ponvory kezelésindító csomagjára az 1. nap mellé azt a dátumot, amikor elkezdi szedni a gyógyszert.
- Kövesse a 14 napos terápiás előírást.

Kezelésindító csomag napja	Napi adag
1. nap	2 mg
2. nap	2 mg
3. nap	3 mg
4. nap	3 mg
5. nap	4 mg
6. nap	4 mg
7. nap	5 mg
8. nap	6 mg
9. nap	7 mg
10. nap	8 mg
11. nap	9 mg
12. nap	10 mg
13. nap	10 mg
14. nap	10 mg

Fenntartó adag

- Miután befejezi a kezelésindító csomagban lévő tabletták szedését, a kezelést a 20 mg-os fenntartó adaggal folytassa.
- A Ponvory 20 mg buboréksomagoláson az 1. hét mellé írja oda azt a dátumot, amikor elkezdi szedni a 20 mg-os fenntartó adagot.

Ha az előírtnál több Ponvory-t vett be

Ha az előírtnál több Ponvory-t vett be, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához, vagy azonnal menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer csomagolását és ezt a betegtájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni a Ponvory-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

- Ha egymás után akár 3 Ponvory tablettát felejtett el bevenni, miközben a kezelésindító csomagot vagy a fenntartó adagot szedi, akkor folytathatja a kezelést az **első**, kihagyott adag szedésével. Vegyen be **1** tablettát, amint eszébe jut, majd vegyen be naponta 1 tablettát, hogy folytassa a kezelésindító csomagban lévő adaggal vagy a tervezett fenntartó adaggal.
- Ha egymás után 4 vagy több Ponvory tablettát felejtett el bevenni, miközben a kezelésindító csomagot vagy a fenntartó adagot szedi, a kezelést újra egy új, 14 napos, kezelésindító csomaggal kell elkezdenie. Haladéktalanul forduljon kezelőorvosához, ha 4 vagy több Ponvory adagot felejtett el bevenni.

Írja fel a dátumot, amikor elkezdi szedni a gyógyszert, így tudni fogja, ha egymás után kihagy 4 vagy több adagot.

Ne hagyja abba úgy a Ponvory szedését, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával.

Ha egymás után 4 vagy több napra abbahagyta, ne kezdje újra a Ponvory szedését anélkül, hogy tanácsot kérne kezelőorvosától. A kezelését egy új kezelésindító csomaggal kell majd újratekdenie.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Egyes mellékhatások **súlyosak** lehetnek vagy **súlyossá** válhatnak

Azonnal szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alább felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli, mert ezek súlyos mellékhatások tünetei lehetnek:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- húgyúti fertőzés,
- hörghurut,
- influenza,
- az orrüreg, a torok vagy a tüdők vírusfertőzése (vírusos légúti fertőzés),
- vírusfertőzés,
- herpes zoster vírusfertőzés (övsömör),
- a tüdők fertőzése (tüdőgyulladás),
- forgó jellegű szédülés (vertigó),
- láz,
- folyadék felhalmozódás a szemfenéken (ideghártya), ami a látásban bekövetkező változást okozhat, beleértve a vakságot is (makulaödéma),
- görcsök (görcsrohamok).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- lassú szívverés (bradikardia).

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- az orrüreg, a melléküregek vagy a torok vírusfertőzése (nazofaringitisz, légúti fertőzés),

- a májenzimek emelkedett vérszintje (májbetegségek jele),
- a limfocitáknak nevezett fehérvérsejt típus alacsony száma – (limfopénia).

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- magas vérnyomás (hipertónia),
- hátfájás,
- kifejezett fáradtság,
- szédülés,
- légszomj (diszpnóé),
- magas koleszterinszint a vérben (hiperkoleszterinémia),
- ízületi fájdalom (artralgia),
- kar vagy alsó végtagi fájdalom,
- depresszió,
- alvászavar (inszomnia),
- köhögés,
- viszkető orr, orrfolyás vagy orrdugulás (rinitisz), fertőzött vagy irritált garat (faringitisz, laringitisz), orrmelléküreg fertőzés (szinuszitisz),
- szorongás,
- csökkent érzékelés vagy érzékenység, különösen a bőr esetén (hipesztézia),
- egy fehérje emelkedett szintje a vérben, ami fertőzésre vagy gyulladásra utalhat (emelkedett C-reaktív protein-szint),
- álmoság (szomnolencia),
- emésztési zavar (diszpepszia),
- a kezek, bokák vagy a lábak vizenyője (perifériás ödéma),
- migrén,
- szalagrándulás,
- kellemetlen érzés a mellkasban.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- magas káliumszint a vérben (hiperkalémia),
- duzzadt ízület,
- szájszárazság.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken** keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Ponvory-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Ponvory?

- A hatóanyag a ponezimid.
- Egyéb összetevők:
Tabletta mag

Kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát (lásd „A Ponvory laktózt tartalmaz”), magnézium-sztearát, mikrokristályos cellulóz, Povidon K30, vízmentes kolloid szilícium-dioxid és nátrium-lauril-szulfát.

Tabletta bevonat

Hipromellóz 2910, laktóz-monohidrát, Makrogol 3350, titán-dioxid és triacetin.

Ponvory 3 mg filmdoboz

Vörös vas-oxid (E172) és sárga vas-oxid (E172)

Ponvory 4 mg filmdoboz

Vörös vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172)

Ponvory 5 mg filmdoboz

Fekete vas-oxid (E172) és sárga vas-oxid (E172)

Ponvory 7 mg filmdoboz

Vörös vas-oxid (E172) és sárga vas-oxid (E172)

Ponvory 8 mg filmdoboz

Vörös vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172)

Ponvory 9 mg filmdoboz

Vörös vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172)

Ponvory 10 mg filmdoboz

Vörös vas-oxid (E172) és sárga vas-oxid (E172)

Ponvory 20 mg filmdoboz

Sárga vas-oxid (E172)

Milyen a Ponvory külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Ponvory 2 mg filmdoboz fehér színű, kerek, mindkét oldalán domború, 5 mm átmérőjű filmdobozú tableta, egyik oldalán „2” és egy ív a másik oldalán.

A Ponvory 3 mg filmdoboz vörös színű, kerek, mindkét oldalán domború, 5 mm átmérőjű filmdobozú tableta, egyik oldalán „3” és egy ív a másik oldalán.

A Ponvory 4 mg filmdoboz bíbor színű, kerek, mindkét oldalán domború, 5 mm átmérőjű filmdobozú tableta, egyik oldalán „4” és egy ív a másik oldalán.

A Ponvory 5 mg filmdoboz zöld színű, kerek, mindkét oldalán domború, 8,6 mm átmérőjű filmdobozú tableta, egyik oldalán „5” és egy ív és egy „A” a másik oldalán.

A Ponvory 6 mg filmdoboz fehér színű, kerek, mindkét oldalán domború, 8,6 mm átmérőjű filmdobozú tableta, egyik oldalán „6” és egy ív és egy „A” a másik oldalán.

A Ponvory 7 mg filmtabletta vörös színű, kerek, mindkét oldalán domború, 8,6 mm átmérőjű filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „7” és egy ív és egy „A” a másik oldalán.

A Ponvory 8 mg filmtabletta bíbor színű, kerek, mindkét oldalán domború, 8,6 mm átmérőjű filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „8” és egy ív és egy „A” a másik oldalán.

A Ponvory 9 mg filmtabletta barna színű, kerek, mindkét oldalán domború, 8,6 mm átmérőjű filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „9” és egy ív és egy „A” a másik oldalán.

A Ponvory 10 mg filmtabletta narancssárga színű, kerek, mindkét oldalán domború, 8,6 mm átmérőjű filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „10” és egy ív és egy „A” a másik oldalán.

A Ponvory 20 mg filmtabletta sárga színű, kerek, mindkét oldalán domború, 8,6 mm átmérőjű filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „20” és egy ív és egy „A” a másik oldalán.

Ponvory kezelésindító csomag (tárca kiszerelés)

A 2 hetes terápiás rend szerinti, 14 filmtablettát tartalmazó csomagolás tartalma:

2 db 2 mg-os filmtabletta
2 db 3 mg-os filmtabletta
2 db 4 mg-os filmtabletta
1 db 5 mg-os filmtabletta
1 db 6 mg-os filmtabletta
1 db 7 mg-os filmtabletta
1 db 8 mg-os filmtabletta
1 db 9 mg-os filmtabletta
3 db 10 mg-os filmtabletta

Ponvory 20 mg filmtabletta (fenntartó csomag) (tárca kiszerelés)

4 hetes terápiás kezelésre elegendő, 28 db filmtablettát tartalmazó csomag vagy 12 hetes terápiás kezelésre elegendő, 84 db (3 × 28 db-os csomagolás) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.