

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ponvory 2 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 2 mg ponesimod

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 23 mg lactose.

Ponvory 3 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 3 mg ponesimod

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 22 mg lactose.

Ponvory 4 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 4 mg ponesimod

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 21 mg lactose.

Ponvory 5 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg ponesimod

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 118 mg lactose.

Ponvory 6 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 6 mg ponesimod

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 117 mg lactose.

Ponvory 7 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 7 mg ponesimod

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 117 mg lactose.

Ponvory 8 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 8 mg ponesimod

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 116 mg lactose.

Ponvory 9 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 9 mg ponesimod

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 115 mg lactose.

Ponvory 10 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg ponesimod

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 114 mg lactose.

Ponvory 20 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg ponesimod

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver tablet indeholder 104 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Ponvory 2 mg filmovertrukne tabletter

Hvid, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet med en diameter på 5 mm med "2" på den ene side, og en bue på den anden side.

Ponvory 3 mg filmovertrukne tabletter

Rød, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet med en diameter på 5 mm med "3" på den ene side, og en bue på den anden side.

Ponvory 4 mg filmovertrukne tabletter

Lilla, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet med en diameter på 5 mm med "4" på den ene side, og en bue på den anden side.

Ponvory 5 mg filmovertrukne tabletter

Grøn, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet med en diameter på 8,6 mm med "5" på den ene side, og en bue og et "A" på den anden side.

Ponvory 6 mg filmovertrukne tabletter

Hvid, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet med en diameter på 8,6 mm med "6" på den ene side, og en bue og et "A" på den anden side.

Ponvory 7 mg filmovertrukne tabletter

Rød, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet med en diameter på 8,6 mm med "7" på den ene side, og en bue og et "A" på den anden side.

Ponvory 8 mg filmovertrukne tabletter

Lilla, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet med en diameter på 8,6 mm med "8" på den ene side, og en bue og et "A" på den anden side.

Ponvory 9 mg filmovertrukne tabletter

Brun, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet med en diameter på 8,6 mm med "9" på den ene side, og en bue og et "A" på den anden side.

Ponvory 10 mg filmovertrukne tabletter

Orange, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet med en diameter på 8,6 mm med "10" på den ene side, og en bue og et "A" på den anden side.

Ponvory 20 mg filmovertrukne tabletter

Gul, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet med en diameter på 8,6 mm med "20" på den ene side, og en bue og et "A" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ponvory er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende former for multipel sclerose (RMS) med aktiv sygdom defineret ved hjælp af klinisk vurdering eller billeddannelse.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes under tilsyn af en læge, der har erfaring med behandling af multipel sclerose.

Dosering

Påbegyndelse af behandlingen

Behandlingen skal startes med 14-dages behandlingsstartpakningen (se pkt. 6.5). Behandlingen starter med én 2 mg-tablet oralt én gang dagligt på dag 1, og dosiseskaleringen fortsætter efter titreringsskemaet, der er beskrevet i tabel 1.

Tabel 1: Dosistitreringsregime

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

Hvis dosistitreringen afbrydes, skal anvisningerne om oversprungne doser følges (se også pkt. 4.2, "Genstart af behandlingen efter behandlingsafbrydelse under dosistitrerings- eller vedligeholdelsesperioden").

Vedligeholdelsesdosis

Når dosistitreringen er fuldført (se også pkt. 4.2, Påbegyndelse af behandlingen), er den anbefalede vedligeholdelsesdosis af Ponvory én 20 mg tablet taget oralt én gang dagligt.

Genstart af behandlingen efter behandlingsafbrydelse under dosistitrerings- eller vedligeholdelsesperioden

- hvis færre end 4 på hinanden følgende doser undlades, skal behandlingen genoptages med den første undladte dosis.
- hvis 4 eller flere på hinanden følgende doser undlades, skal behandlingen genstartes med dag 1 (2 mg) i titreringsregimet (en ny behandlingsstartpakning).

Det anbefales at udføre den samme førstedosismonitorering som ved påbegyndelse af behandlingen, hvis 4 eller flere på hinanden følgende doser af ponesimod undlades i titrerings- eller vedligeholdelsesperioden.

Særlige populationer

Ældre

Kliniske studier med ponesimod omfattede ikke patienter i alderen 65 år og derover. Der skal udvises forsigtighed ved ordinerung af ponesimod til patienter i alderen 65 år og derover, da der mangler data om sikkerhed og virkning.

Nedsat nyrefunktion

På baggrund af klinisk farmakologistudier er der ikke behov for dosisjustering hos patienter med let til svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A) (se pkt. 5.2).

Ponvory er kontraindiceret hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (henholdsvis Child-Pugh-klasse B og C) (se pkt. 4.3 og 5.2).

Pædiatrisk population

Ponvorys sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Ponesimod skal administreres oralt én gang dagligt. Ponesimod kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Immundefekt (se pkt. 4.4).
- Patienter, som inden for de foregående 6 måneder har haft myokardieinfarkt, ustabil angina, apopleksi, transitorisk iskæmisk attack (TIA), indlæggelseskrævende dekomenseret hjerteinsufficiens eller hjerteinsufficiens af *New York Heart Association* (NYHA) klasse III eller IV.
- Patienter med tilstedeværelse af andengrads Mobitz type II, tredjegrads atrioventrikulært blok (AV-blok) eller syg sinus-syndrom, medmindre patienten har en fungerende pacemaker (se pkt. 4.4).
- Svære aktive infektioner, aktive kroniske infektioner.
- Aktive maligniteter.
- Moderat eller svært nedsat leverfunktion (henholdsvis Child-Pugh-klasse B og C).
- Under graviditet og hos fertile kvinder, som ikke anvender effektiv kontraktion (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Bradyarytmi

Påbegyndelse af behandling med ponesimod

Inden påbegyndelse af behandling med ponesimod skal der optages et elektrokardiogram (EKG) hos alle patienter for at afgøre, om der er præeksisterende overledningsforstyrrelser. Hos patienter med visse præeksisterende tilstande anbefales monitorering ved første dosis (se nedenfor).

Påbegyndelse af behandling med ponesimod kan føre til et forbigående fald i hjertefrekvensen (HF) og AV-overledningsforsinkelser (se pkt. 4.8 og 5.1), og derfor skal der anvendes et optitreringsskema til at nå vedligeholdelsesdosis for ponesimod (20 mg) (se pkt. 4.2).

Efter den første dosis ponesimod begynder faldet i HF typisk inden for en time og når sit nadir inden for 2-4 timer. HF vender typisk tilbage til *baseline*-værdier inden for 4-5 timer efter administration. Middelværdien for fald i HF på doseringsdag 1 (2 mg) var 6 bpm. Med optitrering efter dag 1 er faldet i HF mindre udtalt, og der ses ikke yderligere fald i HF efter dosering på dag 3.

Der skal udvises forsigtighed ved påbegyndelse af behandling med ponesimod hos patienter, som får behandling med en betablokker, på grund af de additive virkninger på sænkning af hjertefrekvensen. Det kan være nødvendigt at afbryde behandlingen med betablokkeren midlertidigt, inden behandling med ponesimod påbegyndes (se punktet nedenfor og pkt. 4.5).

Hos patienter, som får en stabil dosis af en betablokker, skal HF i hvile tages i betragtning, inden behandling med ponesimod iværksættes. Hvis HF i hvile er højere end 55 bpm under kronisk behandling med en betablokker, kan behandling med ponesimod iværksættes. Hvis HF i hvile er lavere end eller lig med 55 bpm, skal behandlingen med betablokkeren afbrydes, indtil HF ved *baseline* er højere end 55 bpm. Derefter kan behandling med ponesimod påbegyndes, og behandlingen med en betablokker kan genoptages, når ponesimod er blevet optitreret til den tilsigtede vedligeholdelsesdosis (se pkt. 4.5). Behandling med en betablokker kan påbegyndes hos patienter, der får stabile doser af ponesimod.

Monitorering ved første dosis hos patienter med visse præeksisterende hjertelidelser

Da påbegyndelse af behandling med ponesimod kan føre til et fald i HF, anbefales 4 timers monitorering ved første dosis for patienter med sinus-bradykardi [HF under 55 slag pr. minut (bpm)], første- eller andengrads AV-blok [Mobitz type I] eller anamnese med myokardieinfarkt eller hjerteinsufficiens mere end 6 måneder inden påbegyndelse af behandlingen og i stabil tilstand (se pkt. 5.1).

Den første dosis af ponesimod skal administreres i omgivelser, hvor der er ressourcer til passende håndtering af symptomatisk bradykardi. Monitorer patienten i 4 timer efter den første dosis for tegn og symptomer på bradykardi, som minimum med måling af puls og blodtryk en gang i timen. Indhent et EKG hos disse patienter, når 4-timers observationsperioden er gået.

Yderligere monitorering udover de 4 timer anbefales ved tilstedeværelse af en eller flere af følgende abnormiteter (selv ved fravær af symptomer). Monitoreringen skal fortsættes, indtil abnormiteterne er forsvundet:

- HF 4 timer efter dosis er under 45 bpm.
- HF 4 timer efter dosis er på den laveste værdi efter dosis, hvilket tyder på, at den maksimale farmakodynamiske virkning på hjertet endnu ikke er indtrådt.
- EKG 4 timer efter dosis viser ny debut af andengrads eller højere AV-blok.

Hvis der forekommer symptomatisk bradykardi, bradyarytmi eller overledningsrelaterede symptomer efter dosis, eller hvis EKG'et 4 timer efter dosis viser ny debut af andengrads eller højere AV-blok eller QTc større end eller lig med 500 msek, skal passende behandling iværksættes, kontinuerlig EKG-monitorering påbegyndes, og monitoreringen fortsættes, indtil symptomerne er forsvundet, hvis der ikke er behov for farmakologisk behandling. Hvis der er behov for farmakologisk behandling, skal monitoreringen fortsættes natten over, og 4-timers monitoreringen gentages efter den anden dosis.

En kardiolog skal tages med på råd, inden behandling med ponesimod påbegyndes hos følgende patienter, med henblik på at fastlægge det overordnede benefit/risk-forhold og den bedst egnede monitoreringsstrategi

- Hos patienter med signifikant QT-forlængelse (QTc større end 500 msek) eller som allerede er i behandling med QT-forlængende lægemidler med kendte arytmogene egenskaber (risiko for torsades de pointes).
- Hos patienter med atrieflagren/-flimren eller arytmier, som er i behandling med antiarytmika af klasse Ia (f.eks. quinidin, procainamid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol) (se pkt. 4.5).
- Hos patienter med ustabil iskæmisk hjertesygdom, dekomenseret hjerteinsufficiens, der er forekommet mere end 6 måneder inden påbegyndelse af behandlingen, anamnese med hjertestop, cerebrovaskulær sygdom (TIA, apopleksi, der er forekommet mere end 6 måneder inden påbegyndelse af behandlingen) og ukontrolleret hypertension – da signifikant bradykardi muligvis tolereres ringe hos disse patienter, frarådes behandling.
- Hos patienter med anamnese med andengrads Mobitz type II AV-blok eller mere alvorlige grader af AV-blok, syg sinus-syndrom eller sinoatrialt hjerteblok (se pkt. 4.3).
- Hos patienter med anamnese med tilbagevendende synkope eller symptomatisk bradykardi.
- Hos patienter, der får samtidig behandling med lægemidler, som sænker hjertefrekvensen (f.eks. betablokkere, non-dihydropyridin-calciumantagonister – diltiazem og verapamil, samt andre lægemidler, der kan sænke HF, såsom digoxin) (se ovenfor og pkt. 4.5).
Hos disse patienter skal det potentielle behov for at skifte til lægemidler, der ikke sænker HF, overvejes. Samtidig brug af disse lægemidler under påbegyndelse af behandling med ponesimod kan være forbundet med svær bradykardi og hjerteblok.

Infektioner

Risiko for infektioner

Ponesimod forårsager en dosisafhængig reduktion i det perifere lymfocytaltal til 30-40 % af værdierne ved *baseline* på grund af reversibel sekvestrering af lymfocytter i lymfevæv. Ponesimod kan derfor øge risikoen for infektioner (se pkt. 4.8). Der er blevet rapporteret om livstruende og i sjældne tilfælde letale infektioner i forbindelse med sphingosin 1-fosfat (S1P)-receptormodulatorer.

Inden påbegyndelse af behandling med ponesimod skal resultaterne af en nylig komplet blodtælling (CBC) med differentialtælling (herunder lymfocytaltal) (dvs. inden for 6 måneder eller efter seponering af tidligere behandling) gennemgås. Det anbefales desuden af vurdere CBC med jævne mellemrum under behandlingen. Absolutte lymfocytaltal $< 0,2 \times 10^9/l$ skal ved bekræftelse føre til afbrydelse af behandlingen med ponesimod, indtil niveauet når $> 0,8 \times 10^9/l$, hvorefter genoptagelse af ponesimod kan overvejes.

Påbegyndelse af behandling med ponesimod skal udsættes hos patienter med svær aktiv infektion indtil resolution.

Der skal iværksættes effektive diagnostiske og terapeutiske strategier hos patienter med symptomer på infektion under behandlingen. Det skal overvejes at sætte behandlingen med ponesimod på pause hos en patient, der udvikler en svær infektion.

I udviklingsprogrammet blev de farmakodynamiske virkninger, f.eks. nedsættelse af det perifere lymfocytaltal, genoprettet til normale værdier inden for 1 uge efter seponering af ponesimod. I OPTIMUM-studiet blev de perifere lymfocytaltal genoprettet til normale værdier inden for 2 uger efter seponering af ponesimod. Dette var det første evaluerede tidspunkt. Der skal fortsat holdes øje med tegn og symptomer på infektion i 1-2 uger efter seponering af ponesimod (se nedenfor og pkt. 4.8).

Herpes-virusinfektioner

Der er rapporteret tilfælde af herpes-virusinfektioner i udviklingsprogrammet for ponesimod (se pkt. 4.8).

Patienter uden sundhedsfagligt bekræftet varicella (skoldkopper) i anamnesen eller uden dokumentation for en fuldt gennemført vaccination mod varicella zoster-virus (VZV) skal testes for antistoffer mod VZV, inden behandlingen påbegyndes. Det anbefales, at antistof-negative patienter gennemfører et fuldt varicella-vaccinationsforløb, inden behandling med ponesimod påbegyndes. Behandlingen med ponesimod skal udsættes i 4 uger efter vaccination for at tillade vaccinationen at opnå sin fulde virkning. Se punktet Vaccinationer nedenfor.

Kryptokokinfektioner

Der er rapporteret om tilfælde af letal kryptokokmeningitis (CM) og disseminerede kryptokokinfektioner med andre S1P-receptormodulatorer. Der er ikke rapporteret om nogen tilfælde af CM hos patienter, der blev behandlet med ponesimod i udviklingsprogrammet. Lægen skal holde øje med kliniske symptomer eller tegn på CM. Patienter med symptomer eller tegn, der stemmer overens med en kryptokokinfektion, skal straks gennemgå diagnostisk udredning og behandling. Behandlingen med ponesimod skal sættes på pause, indtil en kryptokokinfektion er blevet udelukket. Hvis CM diagnosticeres, skal passende behandling iværksættes.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er en opportunistisk virusinfektion i hjernen, der skyldes JC-virus (JCV), som typisk kun forekommer hos immunkompromitterede patienter, og som normalt medfører dødsfald eller svær funktionsnedsættelse. De typiske symptomer forbundet med PML er forskelligartede, udvikler sig i løbet af dage til uger og omfatter progressiv svaghed i den ene side af kroppen eller klodsethed, synsforstyrrelser og forandringer i tankevirksomhed, hukommelse og orientering, hvilket fører til konfusion og personlighedsændringer.

Der er ikke rapporteret om tilfælde af PML hos patienter, der blev behandlet med ponesimod i udviklingsprogrammet, men der er rapporteret om PML hos patienter, der blev behandlet med en S1P-receptormodulator og andre behandlinger mod multipel sclerose (MS), og dette er blevet forbundet med visse risikofaktorer (f.eks. immunkompromitterede patienter, polyterapi med immunsuppressiva). Lægen skal holde øje med kliniske symptomer eller fund på MR-scanningsbilleder (MRI), som kan tyde på PML. MRI-fund kan vise sig inden kliniske tegn eller symptomer. Ved formodet PML skal behandlingen med ponesimod sættes på pause, indtil PML er blevet udelukket. Hvis det bekræftes, skal behandlingen med ponesimod seponeres.

Tidligere og samtidig behandling med antineoplastika, immunmodulerende stoffer eller immunsuppressiva

Hos patienter, der får behandling med antineoplastika, immunmodulerende stoffer eller immunsuppressiva (herunder kortikosteroider), eller som tidligere har fået behandling med disse lægemidler, skal muligheden for utilsigtede additive virkninger på immunsystemet tages i betragtning, inden behandlingen med ponesimod påbegyndes (se pkt. 4.5).

Ved skift fra lægemidler med langvarig virkning på immunsystemet skal disse lægemidlers halveringstid og virkningsmekanisme tages i betragtning for at undgå utilsigtede additive virkninger på immunsystemet, og samtidigt minimere risikoen for reaktivering af sygdommen, når behandling med ponesimod påbegyndes.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering indikerer, at lymfocytallene vendte tilbage til normalområdet hos > 90 % af raske forsøgspersoner inden for 1 uge efter ophør af behandling med ponesimod (se pkt. 5.1). I udviklingsprogrammet blev de farmakodynamiske virkninger, f.eks. nedsættelse af de perifere lymfocytal, genoprettet til normale værdier inden for 1 uge efter den sidste dosis.

Brug af immunsuppressiva kan føre til en additiv virkning på immunsystemet, og derfor skal der anvendes forsigtighed i op til 1 uge efter den sidste dosis ponesimod (se pkt. 4.5).

Vaccinationer

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende virkning og sikkerhed af vaccinationer hos patienter, der tager ponesimod. Vaccinationer, der administreres under behandling med ponesimod, kan være mindre virkningsfulde.

Undgå anvendelse af levende, svækkede vacciner, mens patienten tager ponesimod. Hvis det er nødvendigt at anvende levende, svækkede vacciner til immunisering, skal behandlingen med ponesimod pauseres fra 1 uge inden til 4 uger efter en planlagt vaccination (se pkt. 4.5).

Makulaødem

Ponesimod øger risikoen for makulaødem (se pkt. 4.8). Det anbefales, at alle patienter får foretaget en øjenundersøgelse af fundus, inklusive makula, inden påbegyndelse af behandlingen og igen på et hvilket som helst tidspunkt, hvis patienten rapporterer synsforandringer under behandlingen med ponesimod.

Erfaringerne fra det kliniske forsøg med patienter med alle doser ponesimod var at raten for makulaødem var 0,7 %, og størstedelen af patienterne havde præeksisterende risikofaktorer eller komorbiditeter. De fleste tilfælde forekom inden for de første 6 måneder af behandlingen.

Behandling med ponesimod må ikke påbegyndes hos patienter med makulaødem før resolution.

Fortsættelse af behandling med ponesimod hos patienter med makulaødem er ikke blevet undersøgt. Patienter, der får synsrelaterede symptomer på makulaødem, skal udredes, og hvis diagnosen bekræftes, skal behandling med ponesimod seponeres. En beslutning om at hvorvidt behandlingen med ponesimod skal genoptages efter resolution skal tage højde for de potentielle fordele og risici for den enkelte patient.

Makulaødem hos patienter med en anamnese med uveitis eller diabetes mellitus

Patienter med en anamnese med uveitis og patienter med diabetes mellitus har øget risiko for makulaødem under behandling med SIP-receptormodulatorer. Derfor skal disse patienter regelmæssigt have foretaget undersøgelser af fundus, inklusive makula, inden behandling med ponesimod påbegyndes, og de skal have opfølgende undersøgelser, mens de er i behandling.

Virksomheder på luftvejene

Dosisafhængige reduktioner i forceret eksspirationsvolumen i løbet af 1 sekund (FEV₁) og reduktioner i lungediffusionskapaciteten for kulilte (DL_{CO}) blev observeret hos patienter, der fik behandling med ponesimod. Dette forekom oftest i de første måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.8). Luftvejssymptomer i forbindelse med behandling med ponesimod er reversible ved administration af en korttidsvirkende beta₂-agonist.

Ponesimod skal anvendes med forsigtighed hos patienter med svær luftvejssygdom, lungefibrose og kronisk obstruktiv lungesygdom. Luftvejsfunktionen skal evalueres vha. spirometri under behandlingen med ponesimod, hvis det er klinisk indiceret.

Leverskade

Der kan forekomme forhøjede transaminaser hos patienter, der behandles med ponesimod (se pkt. 4.8). Nylige (dvs. inden for de seneste 6 måneder) transaminase- og bilirubinniveauer skal gennemgås inden påbegyndelse af behandling med ponesimod.

Patienter, som udvikler symptomer under behandlingen, der tyder på leverpåvirkning, som f.eks. uforklarlig kvalme, opkastning, abdominalsmerter, træthed, anoreksi, udslæt med eosinofili eller ikterus og/eller mørkfarvet urin, skal monitoreres for hepatotoksicitet. Ponesimod skal seponeres, hvis signifikant leverskade bekræftes (for eksempel hvis ALAT overstiger 3 gange ULN, og total bilirubin overstiger 2 gange ULN).

Selv om der ikke foreligger nogen data, der tilsiger, at patienter med præeksisterende leversygdom har øget risiko for at udvikle forhøjede værdier for leverfunktionstest, når de tager ponesimod, skal der udvises forsigtighed ved anvendelse af ponesimod til patienter med signifikant leversygdom i anamnesen (se pkt. 4.2).

Forhøjet blodtryk

Let, reversibelt forhøjet blodtryk (middelændring mindre end 3 mmHg) blev observeret hos patienter, der fik behandling med ponesimod (se pkt. 4.8). Blodtrykket skal monitoreres regelmæssigt under behandlingen med ponesimod, og håndteres efter behov.

Kutane neoplasmer

Da der er en potentiel risiko for hudmaligniteter (se pkt. 4.8), skal patienter, som får behandling med ponesimod, advares mod eksponering for sollys uden beskyttelse. Disse patienter må ikke få samtidig lysbehandling med UV-B-stråling eller PUVA-fotokemoterapi.

Fertile kvinder

Dyreforsøg har vist, at ponesimod kan medføre fosterskader. På grund af risikoen for fosteret er ponesimod kontraindiceret under graviditeten og til fertile kvinder, som ikke anvender effektiv kontraktion (se pkt. 4.3 og 4.6). Der skal foreligge en negativ graviditetstest inden påbegyndelse af behandlingen hos fertile kvinder (se pkt. 4.6). Da det tager ca. 1 uge at eliminere ponesimod fra kroppen, skal fertile kvinder anvende effektiv kontraktion for at undgå graviditet under og i 1 uge efter ophør af behandlingen med ponesimod.

Posteriort reversibelt encefalopati-syndrom

Der er rapporteret sjældne tilfælde af posterioort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) hos patienter, der fik en S1P-receptormodulator. Sådanne hændelser er ikke rapporteret for patienter, der fik behandling med ponesimod i udviklingsprogrammet. Hvis en patient, der behandles med ponesimod, imidlertid udvikler uventede neurologiske eller psykiske symptomer/tegn (f.eks. kognitiv svækkelse, adfærdændringer, kortikale synsforstyrrelser eller andre neurologiske kortikale symptomer/tegn), symptomer/tegn, der tyder på forhøjet intrakranielt tryk, eller accelereret neurologisk svækkelse, skal lægen straks planlægge en komplet fysisk og neurologisk undersøgelse, herunder gerne en MR-scanning. Symptomerne på PRES er sædvanligvis reversible, men kan udvikle sig til iskæmisk apopleksi eller cerebral blødning. Forsinkelser i diagnosticering og behandling kan medføre permanente neurologiske sequelae. Ved formodet PRES skal ponesimod seponeres.

Tilbagevenden af sygdomsaktivitet efter seponering af ponosimod

Der er i sjældne tilfælde blevet rapporteret om svær eksacerbation af sygdom, herunder *rebound* af sygdom, efter seponering af en S1P-receptormodulator. Der skal tages højde for muligheden for svær eksacerbation af sygdom efter ophør af behandling med ponosimod. Patienterne skal observeres for svær eksacerbation eller tilbagevenden af høj sygdomsaktivitet efter seponering af ponosimod, og passende behandling skal iværksættes efter behov (se ovenfor).

Hjælpestoffer

Lactose

Ponvory indeholder lactose (se pkt. 2). Lægemidlet bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Antineoplastika, immunmodulerende stoffer eller immunsuppressiva

Ponosimod er ikke blevet undersøgt i kombination med antineoplastika, immunmodulerende stoffer eller immunsuppressiva. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration på grund af risikoen for additive virkninger på immunsystemet under sådan behandling og i ugerne efter administration (se pkt. 4.4).

Antiarytmika, QT-forlængende lægemidler og lægemidler, der kan sænke hjertefrekvensen

Ponosimod er ikke undersøgt hos patienter, der tager QT-forlængende lægemidler (se pkt. 4.4).

Betablokkere

Den negative kronotrope virkning af samtidig administration af ponosimod og propranolol blev undersøgt i et dedikeret farmakodynamisk sikkerhedsstudie. Tilføjelse af ponosimod til propranolol ved *steady-state* har en additiv virkning på HF-virkningen.

I et lægemiddelinteraktionsstudie blev ponosimods optitreringsregime (se pkt. 4.2) administreret til forsøgspersoner, der fik propranolol (80 mg) en gang dagligt ved *steady-state*. Sammenlignet med ponosimod alene medførte kombinationen med propranolol efter den første dosis ponosimod (2 mg) et fald på 12,4 bpm (90 % CI: -15,6 til -9,1) i middelværdien for hjertefrekvens pr. time, og ved den første dosis ponosimod (20 mg) efter optitrering var faldet 7,4 bpm (90 % CI: -10,9 til -3,9) for middelværdien for hjertefrekvens pr. time. Der blev ikke observeret nogen signifikante ændringer i ponosimods eller propranolols farmakokinetik.

Vacciner

Vaccinationer kan være mindre virkningsfulde, hvis de administreres under behandling med ponosimod og i op til 1 uge efter seponering (se pkt. 4.4).

Brugen af levende, svækkede vacciner kan indebære risiko for infektion og skal derfor undgås under behandling med ponosimod og i op til 1 uge efter seponering af behandlingen med ponosimod (se pkt. 4.4).

Andre lægemidlers indvirkning på ponesimod

Lægemidler, der er hæmmere af større CYP- eller UGT-enzymmer, påvirker sandsynligvis ikke ponesimods farmakokinetik (se pkt. 5.2).

Der kræves ingen dosisjustering ved samtidig administration af ponesimod og potente CYP3A4- og UGT1A1-induktører. Samtidig administration af carbamazepin 300 mg to gange dagligt (en potent CYP3A4- og UGT1A1-induktor) ved *steady-state* nedsatte ponesimods C_{\max} med 19,6 % og AUC med 25,7 %. Dette fald er ikke klinisk relevant.

Ponesimod er ikke et substrat for P-gp-, BCRP-, OATP1B1- eller OATP1B3-transportører. Lægemidler, der er hæmmere af disse transportører, påvirker sandsynligvis ikke ponesimods farmakokinetik.

Ponesimods indvirkning på andre lægemidler

Ponesimod og dets metabolitter har sandsynligvis intet klinisk relevant lægemiddelinteraktionspotentiale for CYP- eller UGT-enzymmer eller transportører (se pkt. 5.2).

Orale kontrceptiva

Samtidig administration af ponesimod og orale kontrceptiva (indeholdende 1 mg norethisteron/norethindron og 35 mikrog ethinylestradiol) viste ingen klinisk relevant farmakokinetisk interaktion med ponesimod. Derfor forventes samtidig brug af ponesimod ikke at nedsætte virkningen af hormonale kontrceptiva. Der er ikke udført interaktionsstudier med orale kontrceptiva, som indeholder andre progestogener, men der forventes ingen virkning af ponesimod på disses eksponering.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/kontrception til kvinder

Ponvory er kontraindiceret hos fertile kvinder, der ikke anvender effektiv kontrception (se pkt. 4.3). Inden påbegyndelse af behandling med Ponvory hos fertile kvinder skal der foreligge en negativ graviditetstest, og kvinden skal informeres om muligheden for en alvorlig risiko for fosteret og behovet for effektiv kontrception under behandlingen med ponesimod. Da det tager ca. 1 uge at eliminere ponesimod fra kroppen efter ophør af behandlingen, kan den mulige risiko for fosteret vedvare, og kvinder skal bruge effektiv kontrception i denne periode (se pkt. 4.4).

Der er desuden medtaget specifikke foranstaltninger i tjeklisten til sundhedspersoner. Disse foranstaltninger skal iværksættes, inden ponesimod ordineres til kvindelige patienter og under behandlingen.

Når behandling med ponesimod stoppes med henblik på at planlægge en graviditet, skal muligheden for tilbagevenden af sygdomsaktivitet tages med i overvejelserne (se pkt. 4.4).

Graviditet

Ponvory er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3). Der er ingen data fra anvendelse af ponesimod til gravide kvinder, men dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hvis en kvinde bliver gravid under behandlingen, skal ponesimod seponeres øjeblikkeligt. Der skal gives lægefaglig rådgivning vedrørende risikoen for skadelige virkninger på fosteret i forbindelse med behandlingen (se pkt. 5.3), og der skal gennemføres opfølgende undersøgelser.

På baggrund af klinisk erfaring hos patienter, der fik en anden S1P-receptormodulator, er anvendelsen forbundet med en øget risiko for større medfødte misdannelser.

Amning

Det er uvist, om ponesimod eller metabolitter heraf udskilles i human mælk. Et forsøg med diegivende rotter har indikeret udskillelse af ponesimod i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Ponavirus bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Virkingen af ponesimod på human fertilitet er ikke blevet undersøgt. Data fra non-kliniske studier tyder ikke på, at ponesimod er forbundet med en øget risiko for reduceret fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ponavirus påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger er nasofaryngitis (19,7 %), forhøjet alaninaminotransferase (17,9 %) og øvre luftvejsinfektion (11 %).

Bivirkninger opstillet i tabelform

Bivirkninger, der blev rapporteret med ponesimod i kontrollerede kliniske forsøg og ikke-kontrollerede forlængelsesforsøg, er anført efter hyppighed. De hyppigste bivirkninger er anført først. Hyppighederne er defineret efter følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Liste over bivirkninger i tabelform

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektion	urinvejsinfektion, bronkitis, influenza, rhinitis, luftvejsinfektion, viral luftvejsinfektion, faryngitis, sinusitis, virusinfektion, herpes zoster, laryngitis, pneumoni	
Blod og lymfesystem		lymfopeni, nedsat lymfocytaltal	
Psykiske forstyrrelser		depression, insomni, angst	
Nervesystemet		svimmelhed, hypæstesi, somnolens, migræne, krampeanfald	
Øjne		makulaødem	
Øre og labyrint		vertigo	
Hjerte			bradykardi
Vaskulære sygdomme		hypertension	
Luftveje, thorax og mediastinum		dyspnø, hoste	
Mave-tarm-kanalen		dyspepsi	mundtørhed
Knogler, led, muskler og bindevæv		rygsmerter, artralgi, smerter i ekstremitet, forstuvning af ligament	hævede led
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		træthed, pyreksi, perifert ødem, ubehag i brystet	

Undersøgelser	forhøjet alaninamino-transferase	forhøjet aspartataminotransferase, hyperkolesterolæmi, forhøjede leverenzymmer, forhøjet C-reaktivt protein, forhøjede transaminaser, forhøjet blodkolesterol	hyperkaliæmi
----------------------	----------------------------------	---	--------------

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bradyarytmi

I fase 3-studiet OPTIMUM (se pkt. 5.1) forekom der bradykardi ved påbegyndelse af behandlingen (sinusbradykardi/HF under 50 bpm på EKG på dag 1) hos 5,8 % af de patienter, der fik ponesimod, sammenlignet med 1,6 % af de patienter, der fik teriflunomid 14 mg. Patienter, der oplevede bradykardi, var generelt asymptomatiske. Bradykardi svandt hos alle patienter uden intervention og krævede ikke seponering af behandlingen med ponesimod. På dag 1 havde 3 patienter, som fik behandling med ponesimod, en asymptomatisk HF efter dosis på under eller lig med 40 bpm. Alle 3 patienter havde HF ved *baseline* under 55 bpm.

Påbegyndelse af behandling med ponesimod er blevet forbundet med forbigående AV-overledningsforsinkelser, som følger et lignende tidsmæssigt mønster som den observerede nedgang i HF under dosistitrering. AV-overledningsforsinkelser manifesterede som førstegrads AV-blok (forlænget PR-interval på EKG), som forekom hos 3,4 % af de patienter, der fik behandling med ponesimod, og hos 1,2 % af de patienter, der fik behandling med teriflunomid 14 mg i OPTIMUM-studiet. Der blev ikke observeret andengrads AV-blok, Mobitz type I (Wenckebach), i OPTIMUM. Overledningsabnormiteterne var typisk forbigående, asymptomatiske, svandt inden for 24 timer, svandt uden intervention og krævede ikke seponering af behandlingen med ponesimod.

Infektioner

I fase 3-studiet OPTIMUM (se pkt. 5.1) var den samlede infektionsrate sammenlignelig mellem de patienter, der blev behandlet med ponesimod, og de patienter, der fik teriflunomid 14 mg (henholdsvis 54,2 % *versus* 52,1 %). Nasofaryngitis og virusinfektioner var mere almindelige hos patienter, der blev behandlet med ponesimod. Alvorlige eller svære infektioner forekom med en rate på 1,6 % hos de patienter, der blev behandlet med ponesimod, sammenlignet med 0,9 % af de patienter, der fik teriflunomid 14 mg.

I OPTIMUM var den samlede rate af herpesinfektioner ikke forskellig mellem de patienter, der blev behandlet med ponesimod, og de patienter, der fik teriflunomid 14 mg (4,8 %).

Reduktion i blodlymfocytal

I OPTIMUM oplevede 3,2 % af de patienter, der blev behandlet med ponesimod, lymfocytal på under $0,2 \times 10^9/l$. Til sammenligning oplevede ingen af de patienter, der fik teriflunomid 14 mg, lymfocytal på under $0,2 \times 10^9/l$. Værdierne steg generelt til over $0,2 \times 10^9/l$ igen uden afbrydelse af behandlingen med ponesimod.

Makulaødem

I OPTIMUM blev makulaødem rapporteret hos 1,1 % af de patienter, der blev behandlet med ponesimod, sammenlignet med ingen af de patienter, der fik teriflunomid 14 mg.

Forhøjede leverenzymmer

I OPTIMUM-studiet steg ALAT til tre og fem gange den øvre normalgrænse (ULN) hos henholdsvis 17,3 % og 4,6 % af de patienter, der blev behandlet med ponesimod, sammenlignet med henholdsvis 8,3 % og 2,5 % af de patienter, der fik teriflunomid 14 mg. ALAT steg til otte gange ULN hos 0,7 % af de patienter, der blev behandlet med ponesimod, sammenlignet med 2,1 % af de patienter, der fik teriflunomid 14 mg. Størstedelen af forhøjelserne forekom inden for 6 eller 12 måneder efter påbegyndelse af behandlingen. ALAT-niveauerne vendte tilbage til det normale niveau efter seponering af ponesimod. De fleste tilfælde af ALAT-forhøjelser $\geq 3 \times ULN$ svandt ved fortsat behandling med ponesimod, og de resterende tilfælde svandt efter seponering af behandlingen.

I kliniske forsøg blev ponesimod seponeret, hvis forhøjelsen overskred en stigning på 3 gange, og patienten viste symptomer relateret til leverpåvirkning.

Virksomheder på luftvejene

Dosisafhængige reduktioner i forceret eksspirationsvolumen i løbet af 1 sekund (FEV₁) blev observeret hos patienter, der fik behandling med ponesimod (se pkt. 4.4). I OPTIMUM havde en højere andel af de patienter, der blev behandlet med ponesimod (19,4 %), en reduktion på mere end 20 % i forhold til *baseline* i procent forventet FEV₁ sammenlignet med 10,6 % af de patienter, der fik teriflunomid 14 mg. Reduktionen i forhold til *baseline* i procent forventet FEV₁ efter 2 år var 8,3 % hos patienter, der blev behandlet med ponesimod, sammenlignet med 4,4 % hos patienter, der fik teriflunomid 14 mg. Ændringerne i FEV₁ og DL_{CO} lader til at være delvist reversible efter seponering af behandlingen. I OPTIMUM-studiet seponerede 7 patienter ponesimod på grund af lungerelaterede bivirkninger (dyspnø). Ponesimod er blevet testet hos patienter med MS med let til moderat astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom. Ændringerne i FEV₁ var de samme i denne undergruppe som i undergruppen af patienter uden lungesygdom ved *baseline*.

Forhøjet blodtryk

I OPTIMUM havde de patienter, der blev behandlet med ponesimod, en gennemsnitlig stigning på 2,9 mmHg i systolisk blodtryk og 2,8 mmHg i diastolisk blodtryk sammenlignet med henholdsvis 2,8 mmHg og 3,1 mmHg hos de patienter, der fik teriflunomid 14 mg. En stigning i blodtryk med ponesimod blev først påvist ca. 1 måned efter påbegyndelse af behandlingen og forblev uændret ved fortsat behandling. Blodtryksværdierne efter seponering af behandling med ponesimod indikerer reversibilitet. Hypertension blev rapporteret som en bivirkning hos 10,1 % af de patienter, der blev behandlet med ponesimod, og hos 9,0 % af de patienter, der fik teriflunomid 14 mg.

Kutane neoplasmer

I OPTIMUM blev der rapporteret et tilfælde af malignt melanom og to tilfælde af basalcellekarcinom (0,4 %) hos de patienter, der blev behandlet med ponesimod, sammenlignet med ét tilfælde af basalcellekarcinom (0,2 %) hos de patienter, der fik teriflunomid 14 mg. Der er rapporteret en øget risiko for kutane maligniteter i forbindelse med en anden S1P-receptormodulator.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Hos patienter, der har fået en overdosis af ponesimod, især efter påbegyndelse/ny påbegyndelse af behandlingen, er det vigtigt at observere for tegn og symptomer på bradykardi samt AV-overledningsblok, hvilket kan omfatte monitorering natten over. Regelmæssig måling af pulsfrekvens og blodtryk er nødvendigt, og der skal tages EKG'er (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Behandling

Der findes intet specifikt antidot til ponesimod. Hverken dialyse eller plasmaudskiftning vil medføre en meningsfyldt fjernelse af ponesimod fra kroppen. Faldet i hjertefrekvens, som ponesimod inducerer, kan reverteres med atropin.

I tilfælde af en overdosering skal ponesimod seponeres, og der skal iværksættes almene understøttende tiltag, indtil den kliniske toksicitet er reduceret eller forsvundet. Det tilrådes at kontakte giftlinjen for at få de nyeste anbefalinger vedrørende håndtering af en overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AA50

Virkningsmekanisme

Ponesimod er en sphingosin 1-fosfat (S1P) receptor 1 modulator. Ponesimod binder med høj affinitet til S1P-receptor 1 lokaliseret på lymfocytter.

Ponesimod blokerer lymfocytternes evne til at forlade lymfeknuder, hvilket reducerer antallet af lymfocytter i perifert blod. Mekanismen, hvormed ponesimod udøver sine terapeutiske virkninger ved multipel sclerose, involverer muligvis reduktion af lymfocytmigration ind i centralnervesystemet.

Farmakodynamisk virkning

Immunsystemet

Hos raske frivillige inducerer ponesimod en dosisafhængig reduktion af lymfocytallet i perifert blod fra en enkelt dosis på 5 mg og op efter. Den største reduktion observeres 6 timer efter dosis og skyldes en reversibel sekvestrering af lymfocytter i lymfevæv. Efter 7 daglige doser på 20 mg var den største reduktion i absolut middelværdi for lymfocytantal en reduktion til 26 % af *baseline* (650 celler/ μ l), som blev observeret 6 timer efter administration. Det perifere blods undersæt af B-celler [CD19+] og T celler [CD3+], T-hjælperceller [CD3+CD4+] og cytotoxiske T-celler [CD3+CD8+] er alle berørt, mens NK-celler ikke er. T-hjælperceller var mere følsomme over for virkningerne af ponesimod end cytotoxiske T-celler.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering indikerer, at lymfocytallene vendte tilbage til normalområdet hos > 90 % af raske forsøgspersoner inden for 1 uge efter ophør af behandlingen. I udviklingsprogrammet vente de perifere lymfocytantal tilbage til normalområdet inden for 1 uge efter seponering af ponesimod.

I OPTIMUM-studiet var lymfocytallene vendt tilbage til normalområdet hos 94 % af patienterne og til over $0,8 \times 10^9$ celler/l hos 99 % af patienterne ved første planlagte opfølgingsbesøg (dag 15) efter seponering af behandlingen med ponesimod.

Hjertefrekvens og -rytme

Ponesimod forårsager en forbigående dosisafhængig reduktion i HF og AV-overledningsforsinkelser ved påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.4). Faldet i HF nåede et plateau ved doser, der var større end eller lig med 40 mg, og bradyarytmiske hændelser (AV-blok) blev påvist med en højere forekomst under behandling med ponesimod sammenlignet med placebo. Denne virkning starter inden for den første time efter dosering og når sit maksimum 2-4 timer efter dosis. HF vender generelt tilbage til værdierne før dosis 4-5 timer efter dosis på dag 1, og virkningen aftager med gentagen administration, hvilket indikerer tolerance.

Med den gradvise optitrering af ponesimod er faldet i HF mindre udtalt, og der blev ikke observeret andengrads AV-blok af Mobitz type II eller højere.

Faldet i HF, som ponesimod inducerer, kan reverteres med atropin.

Indvirkning på QT-/QTc-intervallet og kardiel elektrofysiologi

I et grundigt QT-studie af supraterapeutiske doser på 40 mg og 100 mg (henholdsvis 2 og 5 gange den anbefalede vedligeholdelsesdosis) ponesimod ved *steady-state* medførte behandling med ponesimod en let forlængelse af det individuelt korrigerede QT-interval (QTcI), med en øvre grænse for 90 % tosidet konfidensinterval (CI) på 11,3 msek (40 mg) og 14,0 msek (100 mg). Der var intet konsekvent signal om øget forekomst af QTcI-*outliers* forbundet med behandling med ponesimod, hverken

som absolutte værdier eller som ændring i forhold til *baseline*. På baggrund af forholdet mellem koncentration og virkning forventes der ingen klinisk relevant indvirkning på QTc-intervallet ved den terapeutiske dosis på 20 mg (se pkt. 4.4).

Lungefunktion

Dosisafhængige reduktioner i absolut forceret eksspirationsvolumen i løbet af 1 sekund blev observeret hos forsøgspersoner, der fik behandling med ponesimod, og disse var større end hos forsøgspersoner, der fik placebo (se pkt. 4.8).

Klinisk virkning og sikkerhed

Ponesimods virkning blev undersøgt i fase 3-studiet OPTIMUM, som var et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt parallelgruppekонтроlleret multicenter-superioritetsstudie hos patienter med recidiverende MS (RMS), der blev behandlet i 108 uger. Studiet inkluderede patienter med recidiverende forløb af MS fra debut (RRMS eller SPMS med overlejlrede recidiver) og en *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) -score på 0 til 5,5, som havde oplevet mindst ét recidiv inden for det foregående år, eller to recidiver inden for de foregående to år, eller som havde mindst én gadolinium-forstærkende (Gd⁺) læsion i en MR-scanning af hjernen inden for de foregående 6 måneder eller ved *baseline*.

Patienterne blev randomiseret til at få enten ponesimod eller teriflunomid 14 mg én gang dagligt, startende med en 14-dages dosistitrering (se pkt. 4.2). Der blev udført neurologiske vurderinger hver 12. uge samt på tidspunktet for et formodet recidiv. MR-scanninger af hjernen blev udført ved *baseline* samt i uge 60 og 108.

Studiets primære endepunkt var den annualiserede recidivrate (ARR) i forhold til *baseline* op til afslutningen af studiet (EOS). Den præspecificerede hierarkiske *fallback*-testsekvens omfattede det primære endepunkt og de sekundære endepunkter: kumulativt antal kombinerede unikke aktive læsioner (CUAL, defineret som nye Gd⁺ T1-læsioner plus nye eller forstørrede T2-læsioner [uden at tælle læsionerne dobbelt]) fra *baseline* til uge 108, tid til 12-ugers bekræftet akkumuleret funktionsnedsættelse (CDA) fra *baseline* til EOS og tid til 24-ugers CDA fra *baseline* til EOS. En 12-ugers CDA blev defineret som en stigning på mindst 1,5 i EDSS for forsøgspersoner med en EDSS-score ved *baseline* på 0, eller en stigning på mindst 1,0 i EDSS for forsøgspersoner med en EDSS-score ved *baseline* på 1,0 til 5,0, eller en stigning på mindst 0,5 i EDSS for forsøgspersoner med en EDSS-score ved *baseline* \geq 5,5, som blev bekræftet efter 12 uger.

I OPTIMUM blev 1.133 patienter randomiseret til at få enten ponesimod (N = 567) eller teriflunomid 14 mg (N = 566); 86,4 % af de patienter, der fik behandling med ponesimod, og 87,5 % af de patienter, der fik behandling med teriflunomid 14 mg, gennemførte studiet iht. protokollen. Demografiske data og sygdomskarakteristika ved *baseline* var afbalanceret mellem behandlingsgrupperne. Ved *baseline* var middelværdien for patientalder 37 år (standardafvigelse 8,74), 97 % var hvide og 65 % var kvinder. Middelværdien for sygdomsvarighed var 7,6 år, middelværdien for antal recidiver i det foregående år var 1,3, og middelværdien for EDSS-score var 2,6. 57 % af patienterne havde ikke tidligere fået sygdomsmodificerende behandlinger (DMT) for MS. Ved *baseline* havde 40 % af de patienter, der blev behandlet med ponesimod, en eller flere Gd⁺ T1-læsioner på en MR-scanning af hjernen (middelværdi 1,9).

Resultaterne fremgår af tabel 3. Analysen af patientpopulationer med forskellige grader af sygdomsaktivitet ved *baseline*, herunder aktiv og meget aktiv sygdom, viste, at virkningen af ponesimod på det primære og de sekundære endepunkter var overensstemmende med den samlede population.

Tabel 3: Effekresultater fra OPTIMUM-studiet

	Ponesimod 20 mg	Teriflunomid 14 mg
Klinisk endepunkt	N = 567	N = 566
Primært endepunkt		
Middeltal for annualiseret recidivrate ^a	0,202	0,290

Relativ ratereduktion	30,5 % (p = 0,0003)* (95 % CL: 15,2 %; 43,0 %)	
Patienter med mindst ét bekræftet recidiv	29,3 %	39,4 %
Sekundære endepunkter		
Bekræftet akkumuleret funktionsnedsættelse (CDA) ^b	N = 567	N = 566
Patienter ^b med 12-ugers CDA	10,8 %	13,2 %
Relativ risikoreduktion ^c	17 % (p = 0,2939) (95 % CL: -18 %; 42 %)	
Patienter ^b med 24-ugers CDA	8,7 %	10,5 %
Relativ risikoreduktion ^c	16 % (p = 0,3720) (95 % CL: -24 %; 43 %)	
MRI-endepunkter		
Kumulativt antal kombinerede unikke aktive læsioner (CUAL)	N = 539	N = 536
Middeltal for antal CUAL pr. år ^d	1,41	3,16
Relativ reduktion	56 % (p < 0,0001)* (95 % CL: 45,8 %; 63,6 %)	

Alle analyser er baseret på det fulde analysesæt (FAS), som omfatter alle randomiserede patienter. "N" henviser til antallet af patienter, der var inkluderet i hver endepunktsanalyse, pr. behandlingsgruppe.

- ^a Defineret som bekræftede recidiver pr. år op til afslutning af studiet (negativ binomial regressionsmodel med stratifikationsvariabler (EDSS ≤ 3,5 versus EDSS > 3,5; DMT inden for de foregående 2 år op til randomisering [Ja/Nej]) og antallet af recidiver i året op til deltagelse i studiet (<= 1, >= 2) som kovariater).
- ^b Baseret på tid til første 12-ugers/24-ugers CDA-hændelse op til afslutning af studiet (Kaplan-Meier-estimer ved uge 108).
- ^c Defineret som tid til 12-ugers/24-ugers CDA fra *baseline* til afslutning af studiet (*Stratified Cox proportional hazard model*, p-værdi baseret på stratificeret log-rank-test). To på forhånd planlagte indirekte sammenligningsmetoder viste begge en konsekvent klinisk betydningsfuld virkning af ponesimod sammenlignet med placebo på tid til første 12-ugers CDA. *Matching-Adjusted Indirect Comparison* (MAIC) -tilgangen viste, at ponesimod reducerede 12-ugers CDA med 40 % sammenlignet med placebo (*hazard ratio*: 0,60 [95 % CI: 0,34; 1,05]), og *Model-Based Meta-Analysis* (MBMA) viste, at ponesimod reducerede risikoen for 12-ugers CDA med 39 % sammenlignet med placebo (*hazard ratio*: 0,61 [95 % CL: 0,47; 0,80]).
- ^d Defineret som nye Gd+ T1-læsioner plus nye eller forstørrede T2-læsioner [uden at tælle læsionerne dobbelt] pr. år fra *baseline* til uge 108 (negativ binomial regressionsmodel med stratifikationsfaktorer og Gd+ T1-læsioner (tilstedeværende/fraværende) ved *baseline* som kovariater).
- * Statistisk signifikant ifølge den på forhånd definerede multiplicitetsteststrategi, CL: Konfidensgrænser.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Ponvory i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af multipel sclerose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ponesimods farmakokinetik er den samme hos raske forsøgspersoner og forsøgspersoner med multipel sclerose.

Ponesimods farmakokinetiske profil viste "lav til moderat" variabilitet mellem forsøgspersonerne, ca. 6 %-33 %, og "lav" variabilitet internt hos forsøgspersonerne, ca. 12 %-20 %.

Absorption

Tiden til opnåelse af maksimal plasmakoncentration af ponesimod er 2-4 timer efter dosis. Den absolutte orale biotilgængelighed af 10 mg dosis er 83,8 %.

Virkning af mad

Mad har ikke en klinisk relevant virkning på ponesimods farmakokinetik, og derfor kan ponesimod tages med eller uden mad.

Fordeling

Efter intravenøs administration hos raske forsøgspersoner er ponesimods *steady-state*-fordelingsvolumen 160 l.

Ponesimod er i høj grad bundet til plasmaproteiner (> 99 %) og fordeles hovedsageligt (78,5 %) i plasmafraktionen af fuldblod. Dyreforsøg har vist, at ponesimod let krydser blod-hjerne-barrieren.

Biotransformation

Ponesimod metaboliseres ekstensivt inden udskillelse hos mennesker, omend den største cirkulerende komponent i plasma var uændret ponesimod. To inaktive cirkulerende metabolitter, M12 og M13, er også blevet påvist i humant plasma. M13 er ca. 20 % og M12 er 6 % af den totale lægemiddelrelaterede eksponering. Begge metabolitter er inaktive overfor S1P-receptorer ved de koncentrationer, der opnås med terapeutiske doser af ponesimod.

In vitro-studier med præparater af human lever tyder på, at ponesimods metabolisme foregår gennem flere separate enzymesystemer, herunder flere CYP450- (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A og CYP4F12), UGT- (hovedsageligt UGT1A1 og UGT2B7) og non-CYP450-oxidative enzymer uden større bidrag fra noget enkelt enzym.

In vitro-undersøgelser indikerer, at ponesimod og dets metabolit M13 ikke viser noget klinisk relevant lægemiddelinteraktionspotentiale for CYP- eller UGT-enzymmer eller transportører ved den terapeutiske dosis på 20 mg én gang dagligt.

Elimination

Efter en enkelt intravenøs administration er ponesimods totale clearance 3,8 l/time. Elimineringshalveringstiden efter oral administration er ca. 33 timer.

Efter en enkelt oral administration af ¹⁴C-ponesimod blev 57 % til 80 % af dosen genfundet i fæces (16 % som uændret ponesimod) og 10 % til 18 % i urin (intet uændret ponesimod).

Linearitet

Efter oral dosering af ponesimod steg C_{max} og AUC omtrent dosisproportionalt i det undersøgte dosisinterval (1-75 mg). *Steady-state*-niveauer er ca. 2,0 til 2,6 gange større end med en enkelt dosis og opnås efter 4 dages administration af vedligeholdelsesdosen af ponesimod.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hos raske forsøgspersoner med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (estimeret kreatininclearance (CrCl) bestemt vha. Cockcroft-Gault på mellem 30-59 ml/min for moderat og < 30 ml/min for svært nedsat nyrefunktion) var der ingen signifikante ændringer i ponesimods C_{max} og AUC sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion (CrCl > 90 ml/min). Virkningen af dialyse på ponesimods farmakokinetik er ikke blevet undersøgt. På grund af ponesimods høje plasmaproteinbinding (større end 99 %) forventes dialyse ikke at ændre koncentrationen af total og ubundet ponesimod, og der forventes ingen dosisændringer på baggrund af disse betragtninger.

Nedsat leverfunktion

Hos voksne forsøgspersoner uden MS med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (henholdsvis Child-Pugh-klasse A, B og C, N = 8 for hver kategori) steg ponesimods $AUC_{0-\infty}$ henholdsvis 1,3, 2,0 og 3,1 gange sammenlignet med raske forsøgspersoner. På baggrund af den populationsfarmakokinetiske vurdering af en større gruppe af forsøgspersoner (N = 1.245), herunder 55 forsøgspersoner med MS med let nedsat leverfunktion (klassificeret på baggrund af kriterierne fra National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group), blev der estimeret en 1,1 gange stigning i $AUC_{0-\infty}$ sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion.

Ponesimod er kontraindiceret hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion, da risikoen for bivirkninger muligvis er større.

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A).

Alder

Resultaterne fra en farmakokinetisk populationsanalyse indikerede, at alder (interval: 17 til 65 år) ikke påvirker ponesimods farmakokinetik signifikant. Ponesimod er ikke undersøgt hos den ældre population (> 65 år).

Køn

Køn påvirker ikke ponesimods farmakokinetik på en klinisk signifikant måde.

Race

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante farmakokinetiske forskelle mellem japanske og kaukasiske eller sorte og kaukasiske forsøgspersoner.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I lunge blev der set forbigående adaptiv pulmonal histiocytose og øget lungevægt hos mus, rotter og hunde efter 4 ugers administration af ponesimod, men dette var ikke længere til stede eller var mindre udtalte efter 13 til 52 ugers administration. Niveauerne uden observerede negative virkninger (NOAEL) for lungefund blev identificeret i 4-ugers toksicitetsstudier med rotter og hunde og var forbundet med C_{\max} og AUC_{0-24} værdier sammenlignelige med eller lavere end systemiske eksponeringer hos mennesker efter den anbefalede dosis til mennesker (RHD) på 20 mg/dag.

Hos hunde blev der observeret arterielæsioner i hjertet sekundært til hæmodynamiske forandringer. Hunde vides at være særligt følsomme over for hæmodynamiske forandringer i hjertet, og den dermed forbundne toksicitet kan være artsspecifik og ikke prædiktiv for en risiko hos mennesker. Sammenlignet med systemiske eksponeringer hos mennesker ved en RHD på 20 mg/dag var NOAEL hos hunde 4,3 og 6,2 gange større end systemiske eksponeringer hos mennesker baseret på henholdsvis AUC_{0-24} og C_{\max} .

Genotoksicitet og karcinogenicitet

Ponesimod afslørede ikke et genotoksisk potentiale *in vitro* og *in vivo*.

Der blev gennemført studier af ponesimods orale karcinogenicitet hos mus og rotter i op til 2 år. Hos rotter blev der ikke observeret nogen neoplastiske læsioner op til den højeste testede dosis, som svarede til en eksponering for ponesimod i plasma (AUC) på 18,7 gange den hos mennesker ved RHD på 20 mg. Hos mus øgede ponesimod den kombinerede totale forekomst af hængiosarkom og hængiom hos alle behandlede hanner og de hunner, der fik høje doser. Den laveste dosis, der blev testet på hunner, er niveauet uden observeret negativ virkning (NOEL) for karcinogenese, og AUC_{0-24} er 2,4 gange den systemiske eksponering hos mennesker ved RHD på 20 mg.

Fertilitet og reproduktionstoksicitet

Ponesimod havde ingen virkning på han- og hunrotters fertilitet ved plasmaeksponeringer (AUC) op til ca. 18 og 31 gange (for henholdsvis hanner og hunner) den hos mennesker ved RHD på 20 mg/dag.

Når ponesimod blev administreret oralt til drægtige rotter i organogeneseperioden, var embryoføtal overlevelse, vækst og morfologisk udvikling svært kompromitteret. Der blev også observeret teratogene virkninger med større abnormiteter i skelet og indvolde. Når ponesimod blev administreret oralt til drægtige kaniner i organogeneseperioden, blev der bemærket en let stigning i postimplantationstab og føtale fund (indvolde og skelet). Plasmaeksponering (AUC) hos rotter og kaniner ved NOAEL (1 mg/kg/dag hos begge arter) er mindre end hos mennesker ved RHD på 20 mg/dag.

Når ponesimod blev administreret oralt til hunrotter i hele drægtigheds- og diegivningsperioden, blev der hos afkommet observeret nedsat overlevelse, reduceret vægtstigning og forsinket kønsmodning ved de højeste testede doser. F1-hunners fertilitet blev reduceret. AUC₀₋₂₄ ved NOAEL på 10 mg/kg/dag er 1,2 til 1,5 gange det hos mennesker ved RHD på 20 mg/dag. Ponesimod var til stede i plasma hos F1-afkom, hvilket indikerer eksponering fra det diegivende moderdyrs mælk.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletkerne

Croscarmellosematrium
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon K30
Silica, kolloid vandfri
Natriumlaurylsulfat

Tabletovertræk

Hypromellose 2910
Lactosemonohydrat
Macrogol 3350
Titandioxid
Triacetin

Ponvory 3 mg filmovertrukne tabletter

Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)

Ponvory 4 mg filmovertrukne tabletter

Rød jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)

Ponvory 5 mg filmovertrukne tabletter

Sort jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)

Ponvory 7 mg filmovertrukne tabletter

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Ponvory 8 mg filmovertrukne tabletter

Rød jernoxid (E172)

Sort jernoxid (E172)

Ponvory 9 mg filmovertrukne tabletter

Rød jernoxid (E172)

Sort jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Ponvory 10 mg filmovertrukne tabletter

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Ponvory 20 mg filmovertrukne tabletter

Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Alu/alu-blisteren med tørremiddel består af en lamineret, koldformet aluminiumsfilm med integreret tørremiddel og en lamineret push-through-aluminiumsfilm til forsegling.

Behandlingsstartpakning

Hver blisterpakning med 14 filmovertrukne tabletter til en 2-ugers behandlingsplan indeholder:

2 filmovertrukne tabletter på 2 mg

2 filmovertrukne tabletter på 3 mg

2 filmovertrukne tabletter på 4 mg

1 filmovertrukket tablet på 5 mg

1 filmovertrukket tablet på 6 mg

1 filmovertrukket tablet på 7 mg

1 filmovertrukket tablet på 8 mg

1 filmovertrukket tablet på 9 mg

3 filmovertrukne tabletter på 10 mg

Ponvory 20 mg filmovertrukne tabletter (vedligeholdelsespakke)

Pakning med 28 filmovertrukne tabletter eller multipakning, som indeholder 84 (3 pakninger med 28) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. maj 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Inden lanceringen af Ponvory i den enkelte medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den nationale kompetente myndighed om indhold og format af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsformer og alle andre aspekter af programmet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at der til alle sundhedspersoner, som har til hensigt at ordinere Ponvory, i hver medlemsstat hvor Ponvory markedsføres, udleveres en Informationspakke til sundhedspersoner. Informationspakken skal indeholde følgende:

- Oplysninger om, hvor det nyeste produktresumé for Ponvory kan findes;
- Tjekliste til sundhedspersoner;
- Vejledning til patienter og omsorgspersoner;
- Graviditetsspecifikt patientpåmindelseskort.

Tjekliste til sundhedspersoner

Tjeklisten til sundhedspersoner skal indeholde følgende hovedbudskaber:

- Dosiseskalering ved påbegyndelse af behandlingen:
 - Start behandlingen på dag 1 med én 2 mg tablet oralt én gang dagligt, og fortsæt med 14-dages titreringskemaet, der er beskrevet i tabellen nedenfor:

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

Når dosistitreringen er fuldført, er den anbefalede vedligeholdelsesdosis af Ponvory én 20 mg tablet taget oralt én gang dagligt.

- Genoptagelse af behandling med Ponvory efter afbrydelse af behandlingen under dosistitrerings- eller vedligeholdelsesperioden:
 - Hvis færre end 4 på hinanden følgende doser undlades, skal behandlingen genoptages med den første undladte dosis.
 - Hvis 4 eller flere på hinanden følgende doser undlades, skal behandlingen genstartes med dag 1 (2 mg) i titreringsregimet (en ny behandlingsstartpakning).Det anbefales at udføre den samme førstedosismonitorering som ved påbegyndelse af behandlingen, hvis 4 eller flere på hinanden følgende doser af Ponvory undlades i titrerings- eller vedligeholdelsesperioden.
- Obligatoriske krav inden påbegyndelse af behandlingen:

Inden første dosis af Ponvory

- Tag et elektrokardiogram (EKG) for at fastlægge, om der er behov for monitorering ved første dosis. Hos patienter med visse præeksisterende tilstande anbefales monitorering ved første dosis (se nedenfor).
- Gennemgå resultaterne af en komplet blodtælling (CBC) med differentialtælling (herunder lymfocytal), der er indhentet inden for 6 måneder forud for påbegyndelse af behandlingen eller efter seponering af tidligere behandling.
- Udfør en leverfunktionstest (transaminaser, bilirubin) inden for 6 måneder inden påbegyndelse af behandlingen.
- Få udført en undersøgelse af fundus, inklusive makula, inden behandlingen påbegyndes. Behandling med Ponvory må ikke påbegyndes hos patienter med makulaødem før resolution.
- Der skal foreligge en negativ graviditetstest inden påbegyndelse af behandlingen hos fertile kvinder.
- Udfør en test for antistoffer mod varicella zoster-virus (VZV) hos patienter uden en anamnese med varicella bekræftet af sundhedsfagligt personale eller uden dokumentation for et fuldt gennemført vaccinationsforløb mod VZV. Hvis testen er negativ, anbefales det at vaccinere mod VZV mindst 4 uger inden påbegyndelse af behandling med Ponvory for at tillade vaccinationen at opnå sin fulde virkning.
- Påbegyndelse af behandling med Ponvory skal udsættes hos patienter med svær aktiv infektion indtil resolution.

- Gennemgå nuværende eller tidligere lægemidler. Hvis patienten tager antineoplastika, immunsuppressiva eller immunmodulerende lægemidler, eller hvis patienten tidligere har taget sådanne lægemidler, skal muligheden for utilsigtede additive virkninger på immunsystemet tages i betragtning, inden behandlingen påbegyndes.
- Fastlæg, om patienten tager lægemidler, som kan nedsætte hjertefrekvensen (HF) eller den atrioventrikulære (AV) overledning.

Monitorering ved første dosis

- Anbefales hos patienter med sinus-bradykardi (HF < 55 slag pr. minut [bpm]), første- eller andengrads AV-blok (Mobitz type I) eller anamnese med myokardieinfarkt eller hjerteinsufficiens mere end 6 måneder inden påbegyndelse af behandlingen, som er i stabil tilstand.
- Monitorer patienterne for tegn og symptomer på bradykardi i 4 timer efter den første dosis, som minimum med måling af puls og blodtryk en gang i timen.
- Indhent et EKG hos disse patienter, når 4-timers observationsperioden er gået.
- Forlæng monitoreringen indtil resolution af fundene, hvis:
 - HF 4 timer efter dosis er < 45 bpm,
 - HF 4 timer efter dosis er på den laveste værdi efter dosis, eller
 - EKG 4 timer efter dosis viser ny debut af andengrads eller højere AV-blok.
- Hvis der er behov for farmakologisk behandling, skal monitoreringen fortsættes natten over, og 4-timers monitoreringen gentages efter den anden dosis.
- En kardiolog skal tages med på råd, inden behandling med Ponvory påbegyndes hos følgende patienter, for at fastlægge det overordnede benefit/risk-forhold og den bedst egnede monitoreringsstrategi:
 - Patienter med signifikant QT-forlængelse (QTc > 500 msek) eller som allerede er i behandling med QT-forlængende lægemidler med kendte arytmogene egenskaber (risiko for torsades de pointes).
 - Patienter med atrieflagren/-flimren eller arytmier, som behandles med antiarytmika af klasse Ia (f.eks. quinidin, procainamid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol).
 - Patienter med ustabil iskæmisk hjertesygdom, dekomenseret hjerteinsufficiens forekommet mere end 6 måneder inden påbegyndelse af behandlingen, anamnese med hjertestop, cerebrovaskulær sygdom (TIA, apopleksi forekommet mere end 6 måneder inden påbegyndelse af behandlingen) og ukontrolleret hypertension – da signifikant bradykardi muligvis tolereres ringe hos disse patienter, frarådes behandling.
 - Patienter med andengrads AV-blok (Mobitz type II) eller AV-blok af højere grad, syg sinus-syndrom eller sinoatrialt hjerteblok i anamnesen.
 - Patienter med tilbagevendende synkope eller symptomatisk bradykardi.
 - Patienter, der får samtidig behandling med lægemidler, som sænker HF (f.eks. betablokkere, non-dihydropyridin-calciumantagonister [diltiazem og verapamil], samt andre lægemidler, der kan sænke HF, såsom digoxin) – overvej behovet for at skifte til lægemidler, der ikke sænker HF. Samtidig brug af disse lægemidler under påbegyndelse af behandling med Ponvory kan være forbundet med svær bradykardi og hjerteblok.
- Ponvory er kontraindiceret hos følgende patienter:
 - Patienter, som er overfølsomme over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
 - Patienter med immundefekt.
 - Patienter, som inden for de foregående 6 måneder har haft myokardieinfarkt, ustabil angina, apopleksi, TIA, indlæggelseskrævende dekomenseret hjerteinsufficiens eller hjerteinsufficiens af *New York Heart Association* (NYHA) klasse III/IV.
 - Patienter med tilstedeværelse af Mobitz type II andengrads AV-blok, tredjegrads AV-blok eller syg sinus-syndrom, medmindre patienten har en fungerende pacemaker.
 - Patienter med svære aktive infektioner og patienter med aktive kroniske infektioner.
 - Patienter med aktive maligniteter.

- Patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (henholdsvis Child-Pugh-klasse B og C).
 - Gravide kvinder og fertile kvinder, som ikke anvender effektiv kontrception.
- Ponvory reducerer lymfocytallet i perifert blod. Resultaterne af en CBC med differentialtælling (herunder lymfocytal), der er indhentet inden for 6 måneder forud for påbegyndelse af behandlingen eller efter seponering af tidligere behandling, skal gennemgås hos alle patienter inden påbegyndelse af behandlingen. Det anbefales desuden at vurdere CBC med jævne mellemrum under behandlingen. Absolutte lymfocytal $< 0,2 \times 10^9/l$ skal ved bekræftelse føre til afbrydelse af behandlingen med Ponvory, indtil niveauet når $> 0,8 \times 10^9/l$, hvorefter genoptagelse af Ponvory kan overvejes.
 - Ponvory har en immunsupprimerende virkning, der prædisponerer patienterne for infektioner, herunder opportunistiske infektioner, som kan være letale, og kan øge risikoen for udvikling af maligniteter, især i huden. Patienterne skal monitoreres nøje, især dem med samtidige lidelser eller kendte risikofaktorer, såsom tidligere immunsupprimerende behandling. Seponering af behandlingen hos patienter med øget risiko for infektioner eller maligniteter bør overvejes efter forholdene for det enkelte tilfælde.
 - Påbegyndelse af behandling med Ponvory skal udsættes hos patienter med svær aktiv infektion indtil infektionen er overstået. Det skal overvejes at sætte behandlingen på pause under svære infektioner. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af antineoplastika, immunmodulerende stoffer eller immunsuppressiva på grund af risikoen for additive virkninger på immunsystemet, også hos patienter med tidligere anvendelse i anamnesen. Af samme årsag skal en beslutning om at anvende længerevarende behandling med kortikosteroider træffes efter grundige overvejelser, og der skal tages højde for halveringstid og virkningsmekanisme for lægemidler med langvarig virkning på immunsystemet ved skift fra disse lægemidler.
 - Det anbefales at være opmærksom på tegn på hudmaligniteter. Patienterne skal informeres om at undgå eksponering for sollys og UV-lys uden beskyttelse. Patienterne må ikke få samtidig lysbehandling med ultraviolet B-stråling (UVB) eller psoralen og ultraviolet A-fotokemoterapi (PUVA). Patienter med præeksisterende hudlidelser og patienter med nye hudlæsioner eller hudlæsioner med forandringer skal henvises til en dermatolog med henblik på at fastlægge passende monitorering.
 - Patienten skal instrueres om straks at rapportere tegn og symptomer på infektioner til den ordinerende læge under behandlingen og i op til 1 uge efter den sidste dosis Ponvory. Lægen skal desuden holde øje med tegn og symptomer på infektion.
 - Ved formodet kryptokokmeningitis (CM) skal behandlingen med Ponvory sættes på pause, indtil kryptokokinfektion er blevet udelukket. Hvis CM diagnosticeres, skal passende behandling iværksættes.

Der er rapporteret om tilfælde af letal CM og disseminerede kryptokokinfektioner hos patienter, der fik behandling med andre sphingosin 1-fosfat (S1P) receptormodulatorer.

 - Lægen skal holde øje med kliniske symptomer eller fund på MR-scanningsbilleder (MRI), som kan tyde på progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som er en opportunistisk virusinfektion i hjernen, der skyldes John Cunningham-polyomavirus. Ved formodet PML skal behandlingen med Ponvory sættes på pause, indtil PML er blevet udelukket. Ved bekræftet PML skal behandlingen med Ponvory seponeres.

Der er rapporteret tilfælde af PML hos patienter, der fik behandling med en anden S1P-receptormodulatorer og andre behandlinger mod multipel sclerose.

 - Brugen af levende, svækkede vacciner kan indebære en risiko for infektion og skal derfor undgås under behandlingen med Ponvory og i op til 1 uge efter seponering af behandlingen. Hvis det er nødvendigt at anvende levende, svækkede vacciner til

immunisering, skal behandlingen med Ponvory pauseres fra 1 uge inden til 4 uger efter en planlagt vaccination.

- Det anbefales, at alle patienter får foretaget en øjenundersøgelse af fundus, herunder makula:
 - Inden påbegyndelse af behandlingen med Ponvory.
 - På et hvilket som helst tidspunkt, hvis patienten rapporterer synsændringer under behandlingen med Ponvory. Behandling med ponosimod må ikke påbegyndes hos patienter med makulaødem før resolution. Patienter, der får synsrelaterede symptomer på makulaødem, skal undersøges, og hvis makulaødem bekræftes, skal behandling med Ponvory seponeres. Efter resolution af makulaødem skal de potentielle fordele og risici ved Ponvory overvejes, inden behandlingen påbegyndes på ny.
 - Patienter med en anamnese med uveitis eller diabetes mellitus skal regelmæssigt have foretaget undersøgelser af fundus, inklusive makula, inden behandling med Ponvory påbegyndes, og de skal have opfølgende undersøgelser, mens de er i behandling.
- Ponvory er kontraindiceret under graviditet og hos fertile kvinder, som ikke anvender effektiv kontraception.
 - Der skal foreligge en negativ graviditetstest inden påbegyndelse af behandlingen hos fertile kvinder. Der skal foretages graviditetstest med passende intervaller under behandlingen.
 - Inden påbegyndelse af og under behandling med Ponvory skal fertile kvinder informeres om muligheden for en alvorlig risiko for fosteret under behandling med Ponvory, suppleret med det graviditetsspecifikke patientpåmindelseskort.
 - Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Ponvory og i mindst 1 uge efter seponering af behandlingen.
 - Behandling med Ponvory skal seponeres mindst 1 uge inden undfangelsesforsøg.
 - Sygdomsaktivitet kan vende tilbage, når behandlingen med Ponvory seponeres på grund af graviditet eller undfangelsesforsøg.
 - Hvis en kvinde bliver gravid under behandlingen, skal Ponvory seponeres øjeblikkeligt. Der skal gives lægefaglig rådgivning vedrørende risikoen for skadelige virkninger på fosteret i forbindelse med behandlingen med Ponvory, og der skal gennemføres opfølgende undersøgelser.
 - Ponvory må ikke anvendes under amning.
 - Læger opfordres til at indskrive gravide patienter i Ponvory Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring (POEM); gravide kvinder kan også selv indskrive sig.
- Der kan forekomme forhøjede transaminase- og bilirubinniveauer hos patienter, der tager Ponvory. Inden påbegyndelse af behandlingen skal resultaterne af en leverfunktionstest, som er indhentet inden for de foregående 6 måneder, gennemgås. Patienter, som udvikler symptomer under behandling med Ponvory, der tyder på leverpåvirkning, skal monitoreres for hepatotoksicitet, og behandlingen skal seponeres, hvis signifikant leverskade bekræftes (f.eks. hvis alaninaminotransferase [ALAT] overstiger 3 x øvre normalgrænse (ULN) og total bilirubin overstiger 2 x ULN).
- Ponvory kan forårsage en nedgang i lungefunktionen. Luftvejsfunktionen skal evalueres vha. spirometri under behandlingen med Ponvory, hvis det er klinisk indiceret.
- Blodtrykket skal monitoreres regelmæssigt under behandlingen med Ponvory.
- Der er rapporteret om krampeanfald hos patienter i behandling med Ponvory. Lægen skal holde øje med tegn på krampeanfald, især hos patienter med krampeanfald i anamnesen eller epilepsi i familien.
- Der er rapporteret sjældne tilfælde af posterioirt reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) hos patienter, der fik en S1P-receptormodulator. Hvis en patient, der er i behandling med Ponvory, udvikler uventede neurologiske eller psykiske tegn eller symptomer, som tyder på forhøjet

intrakranielt tryk eller accelereret neurologisk svækkelse, skal der straks planlægges en komplet fysisk og neurologisk undersøgelse, og en MR-scanning skal overvejes. Symptomerne på PRES er sædvanligvis reversible, men kan udvikle sig til iskæmisk apopleksi eller cerebral blødning. Forsinkelser i diagnosticering og behandling kan medføre permanente neurologiske sequelae. Ved formodet PRES skal behandlingen med Ponvory seponeres.

Vejledning til patienter og omsorgspersoner

Vejledningen til patienter og omsorgspersoner skal indeholde følgende hovedbudskaber:

- Hvad Ponvory er, og hvordan det virker.
 - Hvad multipel sclerose er.
 - Patienten skal læse indlægssedlen grundigt, inden behandlingen påbegyndes, og gemme den, hvis der bliver brug for at læse den igen under behandlingen.
 - Patienten skal have taget et EKG inden den første dosis af Ponvory for at fastlægge, om der er behov for monitorering ved første dosis. Der skal desuden tages et EKG inden genoptagelse af behandlingen, hvis 4 eller flere på hinanden følgende doser springes over.
 - Når behandlingen med Ponvory påbegyndes, skal patienten bruge en behandlingsstartpakning og følge den 14-dages titreringsplan.
 - Patienter skal straks rapportere alle tegn og symptomer efter den første dosis af Ponvory, som tyder på langsom HF (f.eks. svimmelhed, vertigo, kvalme og palpitationer), til den ordinerende læge.
 - Patienter skal kontakte den ordinerende læge i tilfælde af afbrydelse af behandlingen (dvs. hvis 4 eller flere på hinanden følgende doser ikke tages). Patienter må ikke genstarte behandlingen med Ponvory uden at spørge den ordinerende læge til råds, da det kan være nødvendigt at genstarte behandlingen med en ny behandlingsstartpakning.
 - Der skal foreligge en nylig blodprøve vedrørende blodlegemer for patienten (dvs. taget inden for 6 måneder eller efter seponering af tidligere behandling), inden patienten får sin første dosis Ponvory.
 - Patienter, som ikke har haft VZV-infektion (skoldkopper), eller som ikke er vaccineret mod VZV, skal testes og tilrådes om nødvendigt at blive vaccineret mindst 4 uger inden påbegyndelse af behandling med Ponvory.
 - Patienter skal straks rapportere alle tegn og symptomer på infektioner til den ordinerende læge under behandling med Ponvory og i op til 1 uge efter den sidste dosis Ponvory.
 - Patientens syn skal kontrolleres inden påbegyndelse af behandlingen, og patienter skal straks rapportere alle tegn og symptomer på synsforstyrrelser til den ordinerende læge under behandling med Ponvory og i op til 1 uge efter ophør af behandlingen.
 - Ponvory må ikke anvendes under graviditeten eller hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender effektiv kontraktion. Fertile kvinde skal:
 - Informeres af den ordinerende læge om risikoen for skadelige virkninger på fosteret i forbindelse med behandling med Ponvory både inden påbegyndelse af behandlingen og regelmæssigt derefter.
 - Have en negativ graviditetstest, inden behandling med Ponvory påbegyndes.
 - Anvende sikker kontraktion under behandlingen med Ponvory og i mindst 1 uge efter ophør af behandlingen med Ponvory. Patienten opfordres til at drøfte pålidelige kontraktionsformer med sin læge.
 - Informeres af den ordinerende læge om, at sygdomsaktivitet kan vende tilbage, når behandlingen med Ponvory stoppes på grund af graviditet eller undfangelsesforsøg.
 - Straks informere den ordinerende læge, hvis hun bliver gravid (planlagt eller uplanlagt) under behandling med Ponvory eller i op til 1 uge efter ophør af behandling med Ponvory.
 - Straks stoppe behandlingen med Ponvory, hvis hun bliver gravid under behandlingen.
 - Afholde sig fra at bruge Ponvory, så længe hun ammer.
- For yderligere oplysninger og vejledning vedrørende kontraktion, graviditet og amning henvises til det graviditetsspecifikke patientpåmindelseskort.

- Der skal udføres leverfunktionstest inden påbegyndelse af behandlingen, og patienten skal straks rapportere alle tegn eller symptomer, der kan tyde på leverpåvirkning (f.eks. kvalme, opkastning, mavesmerter, træthed, appetitløshed, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, mørkfarvet urin), til den ordinerende læge.
- Patienten skal straks rapportere alle tegn eller symptomer på nyopstået eller forværret vejrtrækningsbesvær (f.eks. kortåndethed) til den ordinerende læge.
- Blodtrykket skal monitoreres regelmæssigt under behandlingen med Ponvory.
- Der er rapporteret om hudcancer hos patienter i behandling med Ponvory. Patienter skal begrænse deres udsættelse for sollys og ultraviolet lys, for eksempel ved at bære beskyttende tøj og bruge solcreme med høj faktor regelmæssigt. Patienter skal straks informere den ordinerende læge, hvis huden får knuder (f.eks. skinnende, perleagtige knuder), pletter eller åbne sår, der ikke heler inden for et par uger. Symptomer på hudcancer kan omfatte unormale gevækster eller ændringer i hudvæv (f.eks. usædvanlige modermærker), som ændrer farve, form eller størrelse over tid.
- Patienter skal informere den ordinerende læge om epilepsi i egen eller familiens anamnese.
- Patienter skal straks rapportere alle tegn eller symptomer, der tyder på PRES (dvs. pludselig kraftig hovedpine, pludselig forvirring, pludseligt synstab eller andre synsforstyrrelser, krampeanfald) til den ordinerende læge.

Graviditetsspecifikt patientpåmindelseskort

Det graviditetsspecifikke patientpåmindelseskort til fertile kvinder skal indeholde følgende hovedbudskaber:

- Ponvory er kontraindiceret under graviditet og hos fertile kvinder, som ikke anvender effektiv kontrception.
- Den ordinerende læge vil rådgive kvinden inden påbegyndelse af behandlingen og regelmæssigt derefter vedrørende Ponvorys skadelige virkning på fosteret og de påkrævede handlinger for at minimere denne risiko.
- Fertile kvinder skal anvende sikker kontrception under behandlingen med Ponvory og i mindst 1 uge efter ophør af behandlingen. Patienten opfordres til at drøfte pålidelige kontrceptionsformer med sin læge.
- Der skal tages en graviditetstest og det negative resultat skal bekræftes af den ordinerende læge inden påbegyndelse af behandling med Ponvory. Der skal foretages graviditetstest med passende intervaller under behandlingen.
- Hvis en kvinde bliver gravid, har mistanke om, at hun er gravid, eller beslutter at blive gravid, skal behandlingen med Ponvory stoppes med det samme, og kvinden skal spørge lægen til råds om risikoen for skadelige virkninger på fosteret. Der skal udføres opfølgende undersøgelser. Patienten skal straks fortælle det til den ordinerende læge, hvis hun bliver gravid (tilsigtet eller utilsigtet) under behandlingen og i op til 1 uge efter ophør af behandling med Ponvory.
- Ponvory skal stoppes mindst 1 uge inden undfangelsesforsøg.
- Sygdomsaktivitet kan vende tilbage, når behandlingen med Ponvory stoppes på grund af graviditet eller undfangelsesforsøg.
- Kvinder, der eksponeres for Ponvory, mens de er gravide, opfordres til at tilmelde sig Ponvory Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring (POEM), som overvåger udfaldet af graviditeten.
- Ponvory må ikke anvendes under amning.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL BEHANDLINGSSTARTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 2 mg filmovertrukket tablet indeholder 2 mg ponesimod

Hver 3 mg filmovertrukket tablet indeholder 3 mg ponesimod

Hver 4 mg filmovertrukket tablet indeholder 4 mg ponesimod

Hver 5 mg filmovertrukket tablet indeholder 5 mg ponesimod

Hver 6 mg filmovertrukket tablet indeholder 6 mg ponesimod

Hver 7 mg filmovertrukket tablet indeholder 7 mg ponesimod

Hver 8 mg filmovertrukket tablet indeholder 8 mg ponesimod

Hver 9 mg filmovertrukket tablet indeholder 9 mg ponesimod eller

Hver 10 mg filmovertrukket tablet indeholder 10 mg ponesimod

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Behandlingsstartpakning

14 filmovertrukne tabletter

En pakke med 14 filmovertrukne tabletter til en 2-ugers behandlingsplan indeholder:

2 filmovertrukne Ponvory tabletter på 2 mg

2 filmovertrukne Ponvory tabletter på 3 mg

- 2 filmovertrukne Ponvory tabletter på 4 mg
- 1 filmovertrukket Ponvory tablet på 5 mg
- 1 filmovertrukket Ponvory tablet på 6 mg
- 1 filmovertrukket Ponvory tablet på 7 mg
- 1 filmovertrukket Ponvory tablet på 8 mg
- 1 filmovertrukket Ponvory tablet på 9 mg
- 3 filmovertrukne Ponvory tabletter på 10 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1550/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

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

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE ETUI TIL BEHANDLINGSSTARTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Behandlingsstartpakning

En pakke med 14 filmovertrukne tabletter til en 2-ugers behandlingsplan indeholder:

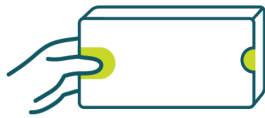
2 filmovertrukne Ponvory tabletter på 2 mg
2 filmovertrukne Ponvory tabletter på 3 mg
2 filmovertrukne Ponvory tabletter på 4 mg
1 filmovertrukket Ponvory tablet på 5 mg
1 filmovertrukket Ponvory tablet på 6 mg
1 filmovertrukket Ponvory tablet på 7 mg
1 filmovertrukket Ponvory tablet på 8 mg
1 filmovertrukket Ponvory tablet på 9 mg
3 filmovertrukne Ponvory tabletter på 10 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

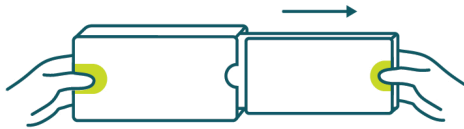
Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

(1) Tryk og hold



(2) Træk ud



**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1550/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

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

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

INDRE ETUI TIL BEHANDLINGSSTARTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Tag 1 tablet om dagen

Fold ud for at åbne



Fold sammen for at lukke



Startdato

Dag 1, 2 mg

Dag 2, 2 mg

Dag 3, 3 mg

Dag 4, 3 mg

Dag 5, 4 mg

Dag 6, 4 mg

Dag 7, 5 mg

Dag 8, 6 mg

Dag 9, 7 mg

Dag 10, 8 mg

Dag 11, 9 mg

Dag 12, 10 mg

Dag 13, 10 mg

Dag 14, 10 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BEHANDLINGSSTARTPAKNING MED BLISTRE (3 blistre forseget i indre etui)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE 20 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ponvory 20 mg filmovertrukne tabletter
ponesimod

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg ponesimod.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1550/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ponvory 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE ETUI 20 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ponvory 20 mg filmovertrukne tabletter
ponesimod

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg ponesimod.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

(1) Tryk og hold



(2) Træk ud



6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1550/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ponvory 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

INDRE ETUI 20 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ponvory 20 mg filmovertrukne tabletter
ponesimod

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Tag 1 tablet om dagen

Fold ud for at åbne



Fold sammen for at lukke



Startdato

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

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

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

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

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER 20 mg (2 blistre forseget i indre etui)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ponvory 20 mg filmovertrukne tabletter
ponesimod

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON 20 mg MULTIPAKNING (MED BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ponvory 20 mg filmovertrukne tabletter
ponesimod

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg ponesimod.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 84 (3 pakninger med 28) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ponvory 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE ETUI 20 mg MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ponvory 20 mg filmovertrukne tabletter
ponesimod

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg ponesimod.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

28 filmovertrukne tabletter. Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

(1) Tryk og hold



(2) Træk ud



**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ponvory 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

INDRE ETUI 20 mg MULTIPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ponvory 20 mg filmovertrukne tabletter
ponesimod

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

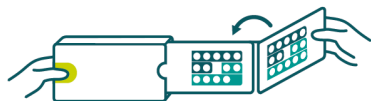
5. ANDET

Tag 1 tablet om dagen

Fold ud for at åbne



Fold sammen for at lukke



Startdato

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

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

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

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

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERPAKNING 20 mg (2 blistre forseget i et indre etui) MULTIPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ponvory 20 mg filmovertrukne tabletter
ponesimod

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

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

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ponvory
3. Sådan skal du tage Ponvory
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Ponvory indeholder det aktive stof ponesimod. Ponesimod tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes sphingosin 1-fosfat (S1P) receptormodulatorer.

Anvendelse

Ponvory anvendes til behandling af voksne med recidiverende former for multipel sclerose (RMS) med aktiv sygdom. Aktiv sygdom ved RMS er, når der er tilbagefald, eller når resultater af MR-scanning (magnetisk resonansbilleddannelse) viser tegn på betændelse (inflammation).

Hvad er multipel sclerose

Multipel sclerose (MS) påvirker nerverne i hjernen og rygmarven (centralnervesystemet).

Ved MS virker immunsystemet (et af kroppens vigtigste forsvarssystemer) ikke korrekt. Immunsystemet angriber et beskyttende lag, som dækker nervecellerne, kaldet myelinskeden – dette giver betændelse. Denne nedbrydning af myelinskeden (kaldet demyelinisering) får nerverne til at holde op med at virke korrekt.

Symptomerne på MS afhænger af, hvilken del af hjernen og rygmærven der er berørt. De kan omfatte problemer med at gå og holde balancen, svaghed, følelsesløshed, dobbeltsyn og sløret syn, dårlig koordinationssevne og blæreproblemer.

Symptomerne på et tilbagefald forsvinder muligvis fuldstændigt, når tilbagefaldet er overstået – men nogle problemer kan vare ved.

Sådan virker Ponvory

Ponvory reducerer cirkulerende lymfocytter, som er hvide blodlegemer involveret i immunsystemet. Det gør det ved at holde dem i de lymfoide organer (lymfeknuderne). Det betyder, at der er færre lymfocytter tilgængelige, som kan angribe myelinskeden omkring nerverne i hjernen og rygmærven.

Nedsat nerveskade hos patienter med MS reducerer antallet af angreb (tilbagefald) og sinker forværringen af sygdommen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ponvory

Tag ikke Ponvory

- hvis du er allergisk over for ponesimod eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ponvory (angivet i afsnit 6).
- hvis din læge eller sygeplejerske har fortalt dig, at dit immunsystem er kraftigt svækket.
- hvis du har haft et hjerteanfald, brystmerter kaldet ustabil angina, et slagtilfælde (apopleksi) eller et mini-slagtilfælde (transient iskæmisk angreb, TIA) eller visse former for hjertesvigt (hjerteinsufficiens) inden for de seneste 6 måneder.
- hvis du har visse former for hjerteblok (unormale kurver på et EKG (elektrokardiogram), som regel med langsom hjerterytme) eller uregelmæssig eller unormal hjerterytme (arytmi), medmindre du har en pacemaker.
- hvis du har en alvorlig aktiv infektion eller en aktiv kronisk infektion.
- hvis du har aktiv kræft.
- hvis du har moderate eller alvorlige problemer med leveren.
- hvis du er gravid eller kan blive gravid og ikke bruger effektiv prævention.

Hvis du er i tvivl om, hvorvidt noget af dette gælder for dig, så kontakt lægen, før du tager Ponvory.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Ponvory:

- hvis du har uregelmæssig eller unormal eller langsom hjerterytme.
- hvis du nogensinde har haft et slagtilfælde (apopleksi) eller andre sygdomme, der påvirker blodkarrene i hjernen.
- hvis du nogensinde pludselig er besvimet (synkope).
- hvis du har feber eller infektion.
- hvis du har et immunsystem, som ikke virker korrekt, på grund af sygdom eller at du tager lægemidler, som svækker dit immunsystem.
- hvis du aldrig har haft skoldkopper (varicella) eller du ikke er vaccineret mod skoldkopper. Din læge vil muligvis tage en blodprøve for at kontrollere, om du har haft skoldkopper. Du skal måske have den fulde skoldkoppevaccine og derefter vente 1 måned, før du begynder at tage Ponvory.
- hvis du har vejrtrækningsproblemer (for eksempel en alvorlig luftvejssygdom, lungefibrose eller kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)).
- hvis du har problemer med leveren.
- hvis du har diabetes. Risikoen for at udvikle makulaødem (se nedenfor) er højere hos patienter med diabetes.
- hvis du har problemer med øjnene – især en type øjenbetændelse, der kaldes "uveitis".
- hvis du har højt blodtryk.

Kontakt lægen, hvis noget af ovenstående passer på dig (eller du er i tvivl), før du tager Ponvory.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af de følgende bivirkninger, mens du tager Ponvory:

Langsom hjertefrekvens (bradykardi eller bradyarytmi)

Ponvory kan gøre din hjertefrekvens langsommere – især efter den første dosis. Du skal have taget et elektrokardiogram (EKG, for at kontrollere dit hjertes elektriske aktivitet) inden du tager den første dosis Ponvory, eller inden du begynder at tage Ponvory igen efter at have holdt en pause i behandlingen.

- Hvis du har øget risiko for at få bivirkninger på grund af et fald i hjertefrekvensen, vil lægen muligvis overvåge din hjertefrekvens og dit blodtryk i mindst 4 timer, efter at du har taget den første dosis af Ponvory.
- Du vil også få taget et EKG, når de 4 timer er gået. Hvis din hjertefrekvens stadig er meget langsom eller falder, skal du måske overvåges, indtil disse symptomer er forsvundet.

Infektioner

Ponvory kan øge din risiko for at få alvorlige infektioner, som kan være livstruende. Ponvory mindsker antallet af lymfocytter i dit blod. Disse celler bekæmper infektion. Antallet vender sædvanligvis tilbage til normalen inden for 1 uge efter, at du er stoppet med behandlingen. Din læge bør gennemgå dine resultater for blodlegemer i en nylig blodprøve, inden du begynder at tage Ponvory.

Kontakt lægen med det samme, hvis du får nogen af disse symptomer på en infektion under behandlingen med Ponvory, eller indenfor 1 uge efter din sidste dosis Ponvory:

- feber
- træthed
- smerter i kroppen
- kulderystelser
- kvalme
- opkastning
- hovedpine med feber, nakkestivhed, lysfølsomhed, kvalme, forvirring (disse kan være symptomer på meningitis, en infektion i hinden omkring hjernen og rygmarven).

Makulaødem

Ponvory kan give et problem med synet, som kaldes makulaødem (ophobning af væske bagest i øjet (nethinden), som kan medføre synsændringer, herunder blindhed).

Symptomerne på makulaødem kan ligne de synsrelaterede symptomer ved et MS-angreb (kaldet optisk neuritis). I den tidlige fase er der muligvis ingen symptomer. Det er vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis dit syn ændrer sig på nogen måde. Hvis du får makulaødem, vil det sandsynligvis starte indenfor de første 6 måneder efter, at du er begyndt at tage Ponvory.

Din læge bør kontrollere dit syn, inden du begynder at tage Ponvory, og desuden hvis du på noget tidspunkt bemærker, at dit syn ændrer sig under behandlingen. Du har større risiko for at få makulaødem, hvis du har diabetes eller har haft en form for øjenbetændelse, der hedder uveitis.

Kontakt lægen med det samme, hvis du oplever noget af følgende:

- utydelighed eller skygger i midten af synsfeltet
- et blindt punkt i midten af synsfeltet
- følsomhed over for lys
- syn med en usædvanlig farve (eller tone).

Leverproblemer

Ponvory kan medføre leverproblemer. Din læge bør tage blodprøver for at kontrollere din leverfunktion, før du begynder at tage Ponvory.

Kontakt lægen med det samme, hvis du har nogen af følgende symptomer på leverproblemer:

- kvalme
- opkastning
- mavesmerter
- træthed
- appetitløshed
- gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene
- mørkfarvet urin.

Forhøjet blodtryk

Da Ponvory kan få dit blodtryk til at stige, bør lægen kontrollere dit blodtryk regelmæssigt under behandlingen med Ponvory.

Udsættelse for sol og beskyttelse mod solen

Da Ponvory kan øge din risiko for at få hudkræft, skal du begrænse din udsættelse for sollys og ultraviolet lys (UV-lys) ved at

- bære beskyttende tøj
- regelmæssigt bruge solcreme med høj faktor.

Vejrtrækningsproblemer

Nogle personer, som tager Ponvory, får kortåndethed. Kontakt lægen med det samme, hvis du får vejrtrækningsbesvær, du ikke har haft før, eller hvis eksisterende vejrtrækningsbesvær bliver værre.

Hævelser og forsnævring af blodkarrene i hjernen

En lidelse kaldet PRES (posteriort reversibelt encefalopati-syndrom) er forekommet med lægemidler, der virker på samme måde som Ponvory. Symptomerne på PRES forbedres normalt, når man holder op med at tage Ponvory. Hvis det ikke behandles, kan det dog føre til et slagtilfælde (apopleksi).

Kontakt lægen med det samme, hvis du har nogen af følgende symptomer:

- pludselig kraftig hovedpine
- pludselig forvirring
- pludseligt synstab eller andre synsforandringer
- krampeanfald.

Forværring af multipel sclerose, når du er holdt op med at tage Ponvory

Når du holder op med at tage Ponvory, kan symptomerne på MS vende tilbage. De kan være værre, end de var før eller under behandlingen. Tal altid med lægen, inden du holder op med at tage Ponvory. Fortæl det til lægen, hvis dine symptomer på MS bliver værre, efter at du er holdt op med at tage Ponvory.

Børn og unge

Ponvory er ikke blevet undersøgt hos børn og unge, og derfor frarådes det til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Ponvory

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det gælder både receptpligtige lægemidler, håndkøbslægemidler, vitaminer og naturlægemidler. Det er især vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du tager:

- lægemidler til at styre din hjerterytme (antiarytmika), dit blodtryk (antihypertensiva) eller dit hjerteslag (for eksempel calcium-antagonister eller betablokkere, som kan sænke din hjertefrekvens).
- lægemidler, der påvirker dit immunsystem, da der er risiko for en såkaldt additiv virkning på immunsystemet.

Vacciner og Ponvory

Fortæl det til lægen, hvis du for nylig har fået nogen form for vaccination, eller hvis du planlægger at blive vaccineret. Du skal undgå at blive vaccineret med levende vacciner, mens du er i behandling med Ponvory. Hvis du får en levende vaccine, kan du få den infektion, som vaccinen skulle forebygge. Du skal holde op med at tage Ponvory 1 uge inden og må ikke genoptage behandlingen i 4 uger efter, at du har fået en levende vaccine. Desuden virker andre vacciner måske ikke så godt, hvis du får dem, mens du er i behandling med Ponvory.

Graviditet, prævention og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

- Du må ikke bruge Ponvory under graviditeten. Hvis Ponvory bruges under graviditeten, er der en risiko for at skade det ufødte barn.
- Du må ikke bruge Ponvory, hvis du prøver på at blive gravid, eller hvis du kan blive gravid og ikke bruger en effektiv form for prævention.

Kvinder, der kan blive gravide/prævention til kvinder

Hvis du kan blive gravid:

- Din læge vil fortælle dig om risikoen for at skade dit ufødte barn, inden du starter behandlingen med Ponvory, og du skal tage en graviditetstest for at kontrollere, at du ikke er gravid.
- Du skal bruge effektiv prævention, mens du tager Ponvory, og i 1 uge efter din sidste dosis Ponvory.

Tal med lægen om sikker prævention.

Hvis du bliver gravid, mens du tager Ponvory, skal du holde op med at tage Ponvory og kontakte lægen med det samme.

Hvis du bliver gravid i den første uge, efter at du er holdt op med at tage Ponvory, skal du tale med lægen.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager Ponvory. Det er for at undgå, at barnet får bivirkninger, da Ponvory måske går over i modermælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ponvory forventes ikke at påvirke din evne til at køre bil eller motorcykel og bruge maskiner.

Ponvory indeholder lactose

Ponvory indeholder lactose (en sukkerart). Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Ponvory indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Ponvory

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Sådan skal du tage Ponvory

- Tag altid Ponvory nøjagtigt efter lægens anvisning. Du må ikke ændre din dosis eller holde op med at tage Ponvory, medmindre din læge beder dig om det.
- **Tag kun 1 tablet hver dag.** Som en hjælp til at huske at tage dit lægemiddel skal du tage den på samme tidspunkt hver dag.
- Du kan tage den med eller uden mad.

Behandlingsstartpakning (14-dages)

- Du må **kun** starte behandlingen med Ponvory med behandlingsstartpakningen, som bruges til gradvist at øge din dosis i løbet af 14 dage. Formålet med titreringsfasen er at reducere eventuelle bivirkninger, der skyldes, at din hjertefrekvens bliver langsommere i begyndelsen af behandlingen.
- Skriv startdatoen, hvor du begynder at tage lægemidlet, ud for dag 1 på Ponvory-behandlingsstartpakningen.
- Følg dette 14-dages behandlingsskema.

Dag på behandlingsstartpakningen	Daglig dosis
Dag 1	2 mg
Dag 2	2 mg
Dag 3	3 mg
Dag 4	3 mg
Dag 5	4 mg
Dag 6	4 mg
Dag 7	5 mg
Dag 8	6 mg
Dag 9	7 mg
Dag 10	8 mg
Dag 11	9 mg
Dag 12	10 mg
Dag 13	10 mg
Dag 14	10 mg

Vedligeholdelsesdosis

- **Efter** at du er færdig med at tage tabletterne i behandlingsstartpakningen, skal du fortsætte behandlingen med vedligeholdelsesdosen på 20 mg.
- Skriv startdatoen, hvor du begynder at tage vedligeholdelsesdosen på 20 mg, ud for uge 1 på Ponvory 20 mg blisterpakningen.

Hvis du har taget for meget Ponvory

Hvis du har taget for meget Ponvory, skal du kontakte lægen med det samme eller søge lægehjælp med det samme. Tag lægemiddelpakningen og denne indlægsseddel med.

Hvis du har glemt at tage Ponvory

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

- Hvis du glemmer at tage op til 3 Ponvory-tabletter i træk, mens du tager behandlingsstartpakningen eller vedligeholdelsesdosen, kan du fortsætte behandlingen ved at tage den **første** dosis, du glemte. Tag **1** tablet, så snart du kommer i tanke om det, og tag derefter 1 tablet om dagen for at fortsætte med behandlingsstartpakningsdosen eller vedligeholdelsesdosen som planlagt.
- Hvis du glemmer at tage 4 eller flere Ponvory-tabletter i træk, mens du tager behandlingsstartpakningen eller vedligeholdelsesdosen, skal du genstarte behandlingen med en ny 14-dages behandlingsstartpakning. Kontakt lægen med det samme, hvis du glemmer 4 eller flere doser af Ponvory.

Noter den dato, hvor du begynder at tage lægemidlet, så du kan kontrollere, om du har glemt 4 eller flere doser i træk.

Du må ikke holde op med at tage Ponvory uden først at tale med din læge.

Hvis du ikke har taget Ponvory i 4 eller flere dage i træk, må du ikke begynde at tage det igen uden først at tale med lægen. Du skal begynde forfra på behandlingen med en ny behandlingsstartpakning.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være eller blive alvorlige

Fortæl det straks til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bemærker nogen af disse bivirkninger, da de kan være tegn på alvorlige virkninger:

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- urinvejsinfektion
- bronkitis
- influenza
- virusinfektion i næse, svælg eller brystkasse (virusinfektion i luftvejene)
- virusinfektion
- helvedesild (herpes zoster-virusinfektion)
- lungebetændelse (pneumoni)
- en følelse af, at det hele drejer rundt (vertigo)
- feber (pyreksi)
- ophobning af væske bagest i øjet (i nethinden (retina)), som kan medføre synsforandringer eller endog blindhed (makulaødem)
- krampeanfald

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- langsomt hjerteslag (bradykardi)

Andre bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- infektioner i næsen, bihulerne eller svælget (nasofaryngitis, infektion i de øvre luftveje)
- forhøjet indhold af leverenzymmer i blodet (et tegn på leverproblemer)
- lavt antal af en type hvide blodlegemer, der kaldes lymfocytter (lymfopeni)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- højt blodtryk (hypertension)
- rygsmerter
- udpræget træthed

- svimmelhed
- kortåndethed (dyspnø)
- højt indhold af kolesterol i blodet (hyperkolesterolæmi)
- ledsmerter (artragi)
- smerter i arme eller ben
- depression
- søvnløshed (insomni)
- hoste
- kløende, løbende eller tilstoppet næse (rhinitis), betændelse eller irritation i svælget (faryngitis, laryngitis), bihulebetændelse (sinusitis)
- angst
- nedsat berøringssans eller følsomhed, især i huden (hypæstesi)
- forhøjet indhold af et protein i blodet, som kan tyde på en infektion eller betændelsestilstand (forhøjet C-reaktivt protein)
- søvnighed (døsighed)
- fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- hævede hænder, ankler eller fødder (perifert ødem)
- migræne
- forstuvet ledbånd
- ubehag i brystet

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- højt indhold af kalium i blodet (hyperkaliæmi)
- hævede led
- mundtørhed

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterfolien efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ponvory indeholder:

- Aktivt stof: ponesimod
- Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne

Croscarmellosenatrium, lactosemonohydrat (se "Ponvory indeholder lactose"), magnesiumstearat, mikrokrySTALLinsk cellulose, Povidon K30, silica, kolloid vandfri og natriumlaurylsulfat.

Tabletovertræk

Hypromellose 2910, lactosemonohydrat, Macrogol 3350, titandioxid og triacetin.

Ponvory 3 mg filmovertrukne tabletter

Rød jernoxid (E172) og gul jernoxid (E172)

Ponvory 4 mg filmovertrukne tabletter

Rød jernoxid (E172) og sort jernoxid (E172)

Ponvory 5 mg filmovertrukne tabletter

Sort jernoxid (E172) og gul jernoxid (E172)

Ponvory 7 mg filmovertrukne tabletter

Rød jernoxid (E172) og gul jernoxid (E172)

Ponvory 8 mg filmovertrukne tabletter

Rød jernoxid (E172) og sort jernoxid (E172)

Ponvory 9 mg filmovertrukne tabletter

Rød jernoxid (E172) og sort jernoxid (E172), gul jernoxid (E172)

Ponvory 10 mg filmovertrukne tabletter

Rød jernoxid (E172) og gul jernoxid (E172)

Ponvory 20 mg filmovertrukne tabletter

Gul jernoxid (E172)

Udseende og pakningsstørrelser

Ponvory 2 mg filmovertrukne tabletter er hvide, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en diameter på 5 mm med "2" på den ene side, og en bue på den anden side.

Ponvory 3 mg filmovertrukne tabletter er røde, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en diameter på 5 mm med "3" på den ene side, og en bue på den anden side.

Ponvory 4 mg filmovertrukne tabletter er lilla, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en diameter på 5 mm med "4" på den ene side, og en bue på den anden side.

Ponvory 5 mg filmovertrukne tabletter er grønne, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en diameter på 8,6 mm med "5" på den ene side, og en bue og et "A" på den anden side.

Ponvory 6 mg filmovertrukne tabletter er hvide, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en diameter på 8,6 mm med "6" på den ene side, og en bue og et "A" på den anden side.

Ponvory 7 mg filmovertrukne tabletter er røde, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en diameter på 8,6 mm med "7" på den ene side, og en bue og et "A" på den anden side.

Ponvory 8 mg filmovertrukne tabletter er lilla, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en diameter på 8,6 mm med "8" på den ene side, og en bue og et "A" på den anden side.

Ponvory 9 mg filmovertrukne tabletter er brune, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en diameter på 8,6 mm med "9" på den ene side, og en bue og et "A" på den anden side.

Ponvory 10 mg filmovertrukne tabletter er orange, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en diameter på 8,6 mm med "10" på den ene side, og en bue og et "A" på den anden side.

Ponvory 20 mg filmovertrukne tabletter er gule, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med en diameter på 8,6 mm med "20" på den ene side, og en bue og et "A" på den anden side.

Ponvory-behandlingsstartpakning (med etui)

Hver blisterpakning med 14 filmovertrukne tabletter til en 2-ugers behandlingsplan indeholder:

2 filmovertrukne tabletter på 2 mg
2 filmovertrukne tabletter på 3 mg
2 filmovertrukne tabletter på 4 mg
1 filmovertrukket tablet på 5 mg
1 filmovertrukket tablet på 6 mg
1 filmovertrukket tablet på 7 mg
1 filmovertrukket tablet på 8 mg
1 filmovertrukket tablet på 9 mg
3 filmovertrukne tabletter på 10 mg

Ponvory 20 mg filmovertrukne tabletter (vedligeholdelsespakke) (med etui)

Pakke, som indeholder 28 filmovertrukne tabletter til en 4-ugers behandlingsplan, eller i en multipakning, som indeholder 84 (3 pakninger med 28) filmovertrukne tabletter til en 12-ugers behandlingsplan.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.