

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ponvory 2 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 3 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 4 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 5 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 6 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 7 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 8 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 9 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 10 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 20 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### Ponvory 2 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 2 mg ta' ponesimod

*Eccipjent b'effett magħruf*  
Kull pillola fiha 23 mg ta' lactose.

### Ponvory 3 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 3 mg ta' ponesimod

*Eccipjent b'effett magħruf*  
Kull pillola fiha 22 mg ta' lactose.

### Ponvory 4 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 4 mg ta' ponesimod

*Eccipjent b'effett magħruf*  
Kull pillola fiha 21 mg ta' lactose.

### Ponvory 5 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 5 mg ta' ponesimod

*Eccipjent b'effett magħruf*  
Kull pillola fiha 118-il mg ta' lactose.

### Ponvory 6 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 6 mg ta' ponesimod

*Eccipjent b'effett magħruf*  
Kull pillola fiha 117-il mg ta' lactose.

Ponvory 7 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 7 mg ta' ponesimod

*Eccipjent b'effett magħruf*

Kull pillola fiha 117-il mg ta' lactose.

Ponvory 8 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 8 mg ta' ponesimod

*Eccipjent b'effett magħruf*

Kull pillola fiha 116-il mg ta' lactose.

Ponvory 9 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 9 mg ta' ponesimod

*Eccipjent b'effett magħruf*

Kull pillola fiha 115-il mg ta' lactose.

Ponvory 10 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 10 mg ta' ponesimod

*Eccipjent b'effett magħruf*

Kull pillola fiha 114-il mg ta' lactose.

Ponvory 20 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' ponesimod

*Eccipjent b'effett magħruf*

Kull pillola fiha 104 mg ta' lactose.

Għal-lista sħiħa ta' eccipjenti, ara sezzjoni 6.1.

### **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b'rita (pillola)

Ponvory 2 mg pilloli miksija b'rita

Pillola bajda, tonda, konvessa miż-żewġ naħat, miksija b'rita, b'dijametru ta' 5 mm bi "2" fuq naħa waħda u arkata fuq in-naħa l-oħra.

Ponvory 3 mg pilloli miksija b'rita

Pillola ħamra, tonda, konvessa miż-żewġ naħat, miksija b'rita, b'dijametru ta' 5 mm bi "3" fuq naħa waħda u arkata fuq in-naħa l-oħra.

Ponvory 4 mg pilloli miksija b'rita

Pillola vjola, tonda, konvessa miż-żewġ naħat, miksija b'rita, b'dijametru ta' 5 mm bi "4" fuq naħa waħda u arkata fuq in-naħa l-oħra.

#### Ponvory 5 mg pilloli miksija b'rita

Pillola ħadra, tonda, konvessa miż-żewġ naħat, miksija b'rita, b'dijametru ta' 8.6 mm b'"5" fuq naħa waħda u arkata u "A" fuq in-naħa l-oħra.

#### Ponvory 6 mg pilloli miksija b'rita

Pillola bajda, tonda, konvessa miż-żewġ naħat, miksija b'rita, b'dijametru ta' 8.6 mm b'"6" fuq naħa waħda u arkata u "A" fuq in-naħa l-oħra.

#### Ponvory 7 mg pilloli miksija b'rita

Pillola ħamra, tonda, konvessa miż-żewġ naħat, miksija b'rita, b'dijametru ta' 8.6 mm b'"7" fuq naħa waħda u arkata u "A" fuq in-naħa l-oħra.

#### Ponvory 8 mg pilloli miksija b'rita

Pillola vjola, tonda, konvessa miż-żewġ naħat, miksija b'rita, b'dijametru ta' 8.6 mm b'"8" fuq naħa waħda u arkata u "A" fuq in-naħa l-oħra.

#### Ponvory 9 mg pilloli miksija b'rita

Pillola kannella, tonda, konvessa miż-żewġ naħat, miksija b'rita, b'dijametru ta' 8.6 mm b'"9" fuq naħa waħda u arkata u "A" fuq in-naħa l-oħra.

#### Ponvory 10 mg pilloli miksija b'rita

Pillola orangjo, tonda, konvessa miż-żewġ naħat, miksija b'rita, b'dijametru ta' 8.6 mm b'"10" fuq naħa waħda u arkata u "A" fuq in-naħa l-oħra.

#### Ponvory 20 mg pilloli miksija b'rita

Pillola safra, tonda, konvessa miż-żewġ naħat, miksija b'rita, b'dijametru ta' 8.6 mm bi "20" fuq naħa waħda u arkata u "A" fuq in-naħa l-oħra.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Ponvory huwa indikat għat-trattment ta' pazjenti adulti b'forom ta' sklerozi multiplali tirkadi (RMS, relapsing forms of multiple sclerosis) b'marda attiva definita permezz ta' fatturi kliniċi jew fuq immaġini.

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

It-trattament għandu jinbada taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar tal-isklerozi multipla.

#### Pożoloġija

##### *Bidu tat-trattament*

It-trattament għandu jinbada bil-pakkett tal-bidu tat-trattament ta' 14-il jum (ara sezzjoni 6.5). It-trattament jibda b'pillola waħda ta' 2 mg darba kuljum mill-ħalq f'jum 1 u d-doża tkompli tiżdied f'it f'it bl-iskeda ta' titrazzjoni mqassra f'Tabella 1.

**Tabella 1: Regimen ta' titrazzjoni tad-doża**

Jum ta' titrazzjoni	Doża ta' kuljum
Jum 1 u 2	2 mg
Jum 3 u 4	3 mg
Jum 5 u 6	4 mg
Jum 7	5 mg
Jum 8	6 mg
Jum 9	7 mg
Jum 10	8 mg
Jum 11	9 mg
Jum 12, 13 u 14	10 mg

Jekk it-titrazzjoni tad-doża titwaqqaf b' mod temporanju, għandhom jiġu segwiti l-istruzzjonijiet għal doži maqbuża (ara wkoll sezzjoni 4.2, "Bidu mill-ġdid tat-terapija wara waqfien temporanju tat-treatment matul il-perjodu ta' titrazzjoni fid-doża jew ta' manteniment").

#### *Doża ta' manteniment*

Wara li ttlesta t-titrazzjoni tad-doża (ara wkoll sezzjoni 4.2, Bidu tat-treatment), id-doża ta' manteniment irrakkomandata ta' Ponvory hija pillola waħda ta' 20 mg li tittiehed mill-ħalq darba kuljum.

#### *Bidu mill-ġdid tat-terapija wara waqfien temporanju tat-treatment matul il-perjodu ta' titrazzjoni fid-doża jew ta' manteniment*

- jekk jinqabzu anqas minn 4 doži konsekuttivi, erġa' ibda t-treatment bl-ewwel doża li tkun inqabzet.
- jekk jinqabzu 4 doži konsekuttivi jew aktar, erġa' ibda t-treatment mill-ġdid bir-regimen ta' titrazzjoni ta' jum 1 (2 mg) (pakkett ġdid ta' treatment tal-bidu).

Huwa rrakkomandat l-istess monitoraġġ tal-ewwel doża bħal tal-bidu tat-treatment meta jinqabzu 4 doži konsekuttivi jew aktar ta' ponesimod matul il-perjodi ta' titrazzjoni jew ta' manteniment.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Popolazzjoni anzjana*

Studji kliniċi ta' ponesimod ma nkludewx pazjenti b'età ta' 65 sena u aktar. Ponesimod għandu jingħata b'riċetta b'kawtela f'pazjenti b'età ta' 65 sena u aktar minħabba nuqqas ta' *data* dwar is-sigurtà u l-effiċja.

##### *Indeboliment tal-kliewi*

Abbażi ta' studji kliniċi farmakoloġiċi, ma huwa mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa sever tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

##### *Indeboliment tal-fwied*

Ma huwa mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (Klassi A ta' Child-Pugh) (ara sezzjoni 5.2).

Ponvory huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (Klassi B u C ta' Child-Pugh, rispettivament) (ara sezzjonijiet 4.3, 5.2).

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effiċja ta' Ponvory fi tfal u adolexxenti b'età ta' anqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Ponesimod għandu jingħata mill-ħalq darba kuljum. Ponesimod jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru (ara sezzjoni 5.2).

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Stat immunodeficijenti (ara sezzjoni 4.4).
- Pazjenti li fl-aħħar 6 xhur kellhom infart mijokardijaku, angina mhux stabbli, puplesija, attakk iskemiku temporanju (TIA, *transient ischaemic attack*), insuffiċjenza tal-qalb mhux kumpensata li tkun teħtieg rikoverar l-isptar, jew insuffiċjenza tal-qalb tal-Klassi III jew IV tal-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York (NYHA, *New York Heart Association*).
- Pazjenti li kellhom preżenza ta' imblokk atriuventrikulari (AV, *atrioventricular block*) bil-preżenza tat-tip II ta' Mobitz tat-tieni jew it-tielet grad, jew sindrom ta' sinus marid, ħlief jekk il-pazjent ikollu pacemaker li tiffunzjona (ara sezzjoni 4.4).
- Infezzjonijiet severi attivi, infezzjonijiet kroniċi attivi.
- Tumuri malinni attivi.
- Indeboliment moderat jew sever tal-fwied (Klassi B u C ta' Child-Pugh, rispettivament).
- Matul it-tqala u f'nisja li jista' jkollhom it-tfal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva (ara sezzjoni 4.6).

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

#### Bradiaritmija

##### *Bidu tat-trattament b'ponesimod*

Qabel il-bidu tat-trattament b'ponesimod, għandha tinkiseb elettrokardjogramma (ECG) tal-pazjenti kollha biex jiġi determinat jekk humiex diġà preżenti anormalijitajiet fil-konduzzjoni. F'pazjenti b'ċerti kondizzjonijiet diġà preżenti, huwa rrakkomandat monitoraġġ tal-ewwel doża (ara taħt).

Il-bidu tat-trattament b'ponesimod jista' jwassal għal tnaqqis temporanju fir-rata ta' taħbit tal-qalb (HR) u dewmien fil-konduzzjoni AV (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1), għalhekk għandha tintuża skema ta' titrazzjoni 'l fuq biex tintlaħaq id-doża ta' manteniment ta' ponesimod (20 mg) (ara sezzjoni 4.2).

Wara l-ewwel doża ta' ponesimod, it-tnaqqis fl-HR b'mod tipiku jibda fi żmien siegħa u jilhaq l-inqas punt fi żmien 2-4 sigħat. L-HR b'mod tipiku jirkupra għal-livelli tal-linja bażi minn 4-5 sigħat wara l-għoti. Il-medja tat-tnaqqis fl-HR f'jum 1 tal-għoti tad-doża (2 mg) kien 6 bpm. B'titrazzjoni 'l fuq wara jum 1, it-tnaqqis fl-HR jkun inqas prominenti mingħajr aktar tnaqqis fl-HR wara d-doża osservat wara jum 3.

Għandha tiġi applikata attenzjoni meta ponesimod jinbeda f'pazjenti li jkun qad jirċievu trattament b'imblokkatur tar-riċettur beta minhabba l-effetti addittivi fuq it-tnaqqis tar-rata tal-qalb; tista' tkun meħtiegħa interruzzjoni temporanja tat-trattament bl-imblokkatur tar-riċettur beta qabel jinbeda ponesimod (ara s-sezzjoni taħt u sezzjoni 4.5).

Għall-pazjenti li jkun qad jirċievu doża stabbli ta' imblokkatur tar-riċettur beta, għandha titqies ir-rata ta' HR waqt il-mistrieħ qabel wiehed jintroduċi t-trattament b'ponesimod. Jekk l-HR waqt il-mistrieħ jkun aktar minn 55 bpm fuq trattament kroniku b'imblokkatur tar-riċettur beta, ponesimod jista' jinbeda. Jekk l-HR waqt il-mistrieħ jkun anqas minn jew ikun ta' 55 bpm, it-trattament bl-imblokkatur tar-riċettur beta għandu jitwaqqaf sakemm l-HR fil-linja bażi jkun aktar minn 55 bpm. It-trattament b'ponesimod jista' imbagħad jinbeda u t-trattament bl-imblokkatur tar-riċettur beta jista' jinbeda mill-ġdid wara ponesimod jkun ġie titrat 'l fuq sad-doża ta' manteniment fil-mira (ara sezzjoni 4.5). Trattament b'imblokkatur tar-riċettur beta jista' jinbeda f'pazjenti li jkun qad jirċievu dozi stabbli ta' ponesimod.

##### *Monitoraġġ tal-ewwel doża f'pazjenti li diġà għandhom ċerti kondizzjonijiet tal-qalb*

Minhabba li l-bidu ta' trattament b'ponesimod jista' jwassal għal tnaqqis fl-HR, huwa rrakkomandat monitoraġġ għal 4 sigħat wara l-ewwel doża għal pazjenti bi bradikardija tas-sinus [HR anqas minn 55 taħbita kull minuta (bpm, *beats per minute*)], imblokk AV tal-ewwel jew it-tieni grad [tip I ta'

Mobitz], jew storja ta' infart mijokardijaku jew insuffiċjenza tal-qalb li sseħħ 6 xhur qabel il-bidu tat-trattament u f'kondizzjoni stabbli (ara sezzjoni 5.1).

Agħti l-ewwel doża ta' ponesimod f'ambjent fejn huma disponibbli riżorsi biex timmaniġġja sintomi ta' bradikardija. Immonitorja l-pazjenti għal 4 sigħat wara l-ewwel doża għal sinjali u sintomi ta' bradikardija b'minimu ta' kejl tal-polz u l-pessjoni tad-demem kull siegħa. Fl-aħħar tal-perjodu ta' osservazzjoni ta' 4 sigħat ikseb l-ECG ta' dawn il-pazjenti.

Monitoraġġ addizzjonali wara 4 sigħat huwa rrakkomandat jekk tkun preżenti xi waħda mill-anormalitajiet li ġejjin (anke fin-nuqqas ta' sintomi), kompli immonitorja sakemm l-anormalità tgħaddi:

- L-HR 4 sigħat wara d-doża tkun anqas minn 45 bpm
- L-HR 4 sigħat wara d-doża tkun fl-anqas valur tagħha wara d-doża, li jissuġġerixxi li l-effett farmakodinamiku massimu fuq il-qalb ikun għadu ma seħħ
- L-ECG 4 sigħat wara d-doża juri bidu għdid ta' imblokk AV tat-tieni grad jew oġhla

Jekk wara d-doża jseħħu bradikardija bis-sintomi, bradiaritmija, jew sintomi marbuta mal-konduzzjoni, jew jekk l-ECG 4 sigħat wara d-doża juri bidu għdid ta' imblokk AV tat-tieni grad jew oġhla jew QTc itwal minn jew ta' 500 msec, ibda immaniġġjar xieraq, ibda monitoraġġ kontinwu tal-ECG, u jekk ma jkun meħtieġ l-ebda trattament farmakoloġiku kompli mmonitorja sakemm is-sintomi jgħaddu. Jekk ikun meħtieġ trattament farmakoloġiku, kompli mmonitorja matul il-lejl u rrepeti monitoraġġ kull 4 sigħat wara t-tieni doża.

*Ghandu jinkiseb parir minghand kardjoloġista qabel il-bidu ta' ponesimod fil-pazjenti li ġejjin biex jiġi determinat ir-riskju u l-benefiċċju globali u l-aktar strateġija xierqa ta' monitoraġġ*

- F'pazjenti b'titwil sinifikanti tal-intervall QT (QTc aktar minn 500 msec) jew dawk li digà qed jiġu trattati bi prodotti mediċinali li jtawlu l-QT bi proprjetajiet aritmogeniċi magħrufa (riskju ta' torsades de pointes)
- F'pazjenti bi tferfir/fibrillazzjoni tal-atriju jew aritmiji trattati bi prodotti mediċinali antiarrimiċi tal-Klassi Ia (eż., quinidine, procainamide) jew tal-Klassi III (eż., amiodarone, sotalol) (ara sezzjoni 4.5)
- F'pazjenti b'mard iskemiku instabbli tal-qalb, insuffiċjenza kardijaka mhux kumpensata li sseħħ aktar minn 6 xhur qabel il-bidu tat-trattament, storja ta' waqfien tal-qalb, mard ċerebrovaskulari (TIA, puplesija li sseħħ aktar minn 6 xhur qabel il-bidu tat-trattament), u pressjoni għaolja mhix ikkontrollata, minhabba li bradikardija sinifikanti tista' ma tkunx ttollerata tajjeb f'dawn il-pazjenti, it-trattament mhuwiex irrkkomandat
- F'pazjenti bi storja ta' imblokk AV tat-tieni grad jew imblokk AV ta' grad oġhla tat-Tip II ta' Mobitz, sindrom ta' sinus marid, jew imblokk tas-sinus u tal-atriju tal-qalb (ara sezzjoni 4.3)
- F'pazjenti bi storja ta' sinkope rikorrenti jew bradikardija bis-sintomi
- F'pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija fl-istess waqt b'mediċini li jnaqqsu r-rata ta' taħbit tal-qalb (eż., imblokkaturi tar-riċetturi beta, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju li mhumiex dihydropyridine - diltiazem u verapamil, u medicini oħra li jistgħu jnaqqsu HR bħal digoxin) (ara fuq u sezzjoni 4.5), qis il-possibbiltà li jkollok bżonn tiddel għal prodotti mediċinali li ma jbaxxux HR. L-użu ta' dawn il-prodotti mediċinali flimkien mal-bidu ta' ponesimod jista' jiġi assoċjat ma' bradikardija severa u imblokk tal-qalb.

## Infezzjonijiet

### *Riskju ta' infezzjonijiet*

Ponesimod jikkawża tnaqqis li jiddependi mid-doża fl-għadd tal-limfoċiti periferali għal 30-40% tal-valuri tal-linja bażi minhabba sekwestru riversibbli ta' limfoċiti fit-tessuti tal-limfa. Ponesimod jista' għalhekk iżid ir-riskju ta' infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.8). Infezzjonijiet ta' periklu għall-ħajja u fatali ġew irrappurtati b'rabta ma' modulaturi tar-riċetturi ta' sphingosine 1-phosphate (S1P).

Qabel tibda ttrattament b'ponesimod, għandhom jiġu riveduti riżultati riċenti ta' għadd sħiħ tad-demem (CBC, complete blood count) b'divrenzar (inkluz l-għadd tal-limfoċiti) (i.e., fl-aħħar 6 xhur jew wara t-twaqqif ta' terapija preċedenti). Hija rrakkomandata wkoll li ssir stima tas-CBC minn żmien għal

żmien matul it-trattament. Għadd assolut tal-limfoċiti  $<0.2 \times 10^9/L$ , jekk jiġi kkonfermat, għandu jwassal għal twaqqif temporanju tat-terapija b'ponesimod sakemm il-livell jilhaq  $>0.8 \times 10^9/L$  meta jista' jitqies il-bidu mill-ġdid ta' ponesimod.

Il-bidu tat-trattament b'ponesimod għandu jiġi pospost f'pazjenti b'infazzjoni attiva severa sakemm din tgħaddi.

Għandhom jintużaw strateġiji dijanjostiċi u terapewtiċi effettivi f'pazjenti b'sintomi ta' infazzjoni waqt li jkunu fuq it-terapija. Għandu jitqies it-twaqqif tat-trattament b'ponesimod jekk il-pazjent jiżviluppa infazzjoni serja.

Fil-programm ta' żvilupp, l-effetti farmakodinamiċi, bħal l-effett li jitbaxxa l-għadd tal-limfoċiti periferali, irritornaw għan-normal fi żmien ġimgħa mit-twaqqif ta' ponesimod. Fl-istudju OPTIMUM, l-għadd tal-limfoċiti periferali irritornaw għan-normal fi żmien ġimgħtejn wara t-twaqqif ta' ponesimod, li kien l-ewwel punt ta' żmien li ġie evalwat. Għandha titkompla l-vigilanza għal sinjali u sintomi ta' infazzjoni għal ġimgħa sa ġimgħtejn wara li jitwaqqaf ponesimod (ara taħt u sezzjoni 4.8).

#### *Infazzjonijiet virali bil-Herpes*

Każijiet ta' infazzjoni virali bil-herpes ġew irrappurtati fl-iżvilupp tal-programm ta' ponesimod (ara sezzjoni 4.8).

Pazjenti bi storja ta' varicella (ġidri r-riħ) mingħajr konferma minn professjonist tal-kura tas-saħħa jew mingħajr dokumentazzjoni ta' kors shiħ ta' tilqim kontra l-virus tal-varicella zoster (VZV) għandhom jiġu ittestjati għal antikorpi kontra VZV qabel jibdew it-trattament. Huwa rrakkomandat kors shiħ ta' tilqim bit-tilqima tal-varicella għall-pazjenti negattivi għall-antikorp qabel jinbeda trattament b'ponesimod. It-trattament b'ponesimod għandu jiġi pospost għal 4 ġimgħat wara t-tilqim biex jithalla żmien halli jintlaħaq l-effett shiħ tat-tilqim. Ara s-sezzjoni Tilqim taħt.

#### *Infazzjonijiet kriptokokkali*

Ġew irrappurtati każijiet ta' meningite kriptokokkali (CM, cryptococcal meningitis) fatali u infazzjonijiet kriptokokkali mifruxa b'modulaturi oħra tar-riċettur ta' S1P. Ma kienu irrappurtati l-ebda każijiet ta' CM f'pazjenti trattati b'ponesimod fil-programm ta' żvilupp. It-tobba għandhom ikunu viġilanti għal sintomi jew sinjali kliniċi ta' CM. Pazjenti b'sintomi jew sinjali konsistenti ma' infazzjoni kriptokokkali għandha ssirilhom evalwazzjoni dijanjostika u jieħdu trattament minnufih. It-trattament b'ponesimod għandu jitwaqqaf sakemm tiġi eskluża infazzjoni kriptokokkali. Jekk ikun hemm dijanjosi ta' CM, għandu jinbeda trattament xieraq.

#### *Lewkoencefalopatija progressiva multifokali*

Lewkoencefalopatija progressiva multifokali (PML, Progressive multifocal leukoencephalopathy) hija infazzjoni virali opportunistika fil-moħħ ikkawżata mill-virus JC (JCV) li b'mod tipiku sseħħ biss f'pazjenti li jkunu immunokompromessi, u li s-soltu twassal għal mewt jew diżabilità severa. Sintomi tipiċi assoċjati ma' PML ivarjaw hafna, jipprograw minn jiem sa ġimgħat, u jinkludu dgħufija progressiva f'naħa waħda tal-ġisem jew guffaġni tal-idejn u d-dirġajn, disturb fil-vista, u bidliet fil-ħsieb, fil-memorja u fl-orjentazzjoni li jwasslu għal konfużjoni u bidliet fil-personalità.

Ma kinux irrappurtati każijiet ta' PML f'pazjenti trattati b'ponesimod fil-programm ta' żvilupp; madanakollu, PML ġiet irrappurtata f'pazjenti trattati b'modulatur tar-riċettur ta' S1P u terapiji oħra tal-isklerożi multipla (MS) u kienet assoċjata ma' xi fatturi ta' riskju (eż., pazjenti immunokompromessi, politerapija b'immunosoppressanti). It-tobba għandhom ikunu viġilanti għal sintomi kliniċi jew sejbiet minn immaġini ta' reżonanza manjetika (MRI, magnetic resonance imaging) li jstgħu jissuġġerixxu PML. Sejbiet tal-MRI jstgħu jidhru qabel is-sinjali jew is-sintomi kliniċi. Jekk hemm suspett ta' PML, it-trattament b'ponesimod għandu jitwaqqaf sakemm tiġi eskluża PML. Jekk tiġi kkonfermata, it-trattament b'ponesimod għandu jitwaqqaf.



*Trattament preċedenti bi u fl-istess waqt ma' terapija antineoplastiċi, immunomodulatorji jew b'immunosoppressivi*

F'pazjenti li jkunu qed jieħdu terapija antineoplastiċi, immunomodulatorji jew b'immunosoppressivi (li jinkludu kortikosteroidi), jew jekk hemm storja ta' użu preċedenti ta' dawn il-prodotti mediċinali, għandhom jitqiesu effetti addittivi mhux intenzjonati fuq is-sistema immuni qabel jinbeda trattament b'ponesimod (ara sezzjoni 4.5).

Meta ssir bidla minn prodotti mediċinali b'effetti immuni fit-tul, għandha titqies il-*half-life* u l-metodu ta' kif jaħdmu dawn il-prodotti mediċinali sabiex jiġu evitati effetti addittivi mhux intenzjonati fuq is-sistema immuni waqt li fl-istess hin jitnaqqsu r-riskji ta' attivazzjoni mill-ġdid tal-marda, meta jerga' jinbeda ponesimod.

Immudellar farmakokinetiku/farmakodinamiku jindika li l-għadd tan-newtrofili mar lura għall-firxa normali f' $>90\%$  tal-individwi f'saħħithom fi żmien ġimgħa minn meta twaqqfet it-terapija b'ponesimod (ara sezzjoni 5.1). Fil-programm ta' żvilupp, effetti farmakodinamiċi, bħal tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti periferali, ġew lura għan-normal fi żmien ġimgħa wara l-aħħar doża.

L-użu ta' immunosoppressanti jista' jwassal għal effett addittiv fuq is-sistema immuni, u għalhekk għandha tiġi applikata attenzjoni sa ġimgħa wara l-aħħar doża ta' ponesimod (ara sezzjoni 4.5).

### *Tilqim*

Ma hija disponibbli l-ebda *data* klinika dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' tilqim f'pazjenti li jkunu qed jieħdu ponesimod. It-tilqim jista' jkun anqas effettiv jekk jingħata matul it-trattament b'ponesimod.

Evita l-użu ta' tilqim ħaj attenwat waqt li l-pazjenti jkunu qed jieħdu ponesimod. Jekk ikun meħtieġ l-użu ta' tilqim ħaj attenwat, it-trattament b'ponesimod għandu jitwaqqaf minn ġimgħa qabel sa 4 ġimgħat wara t-tilqima ppjanata (ara sezzjoni 4.5).

### Edima makulari

Ponesimod iżid ir-riskju ta' edima makulari (ara sezzjoni 4.8). Hija rrakkomandata evalwazzjoni oftalmika tal-fundus, li jinkludi l-makula, fil-pazjenti kollha qabel jibdew it-trattament u wkoll fi kwalunkwe żmien jekk il-pazjent jirrapporta xi bidla fil-vista waqt li jkunu fuq terapija b'ponesimod.

Fl-esperjenza tal-prova klinika f'pazjenti bid-doži kollha ta' ponesimod, ir-rata ta' edima makulari kienet 0.7%, il-parti l-kbira tal-pazjenti kellhom fatturi ta' riskju minn qabel jew kundizzjonijiet komorbuzi. Il-biċċa l-kbira tal-kazijiet seħħew fl-ewwel 6 xhur tat-terapija.

It-terapija b'ponesimod m'għandhiex tinbeda f'pazjenti b'edima makulari sakemm din tifieq.

It-tkomplija tat-terapija b'ponesimod f'pazjenti b'edima makulari ma ġietx evalwata. Il-pazjenti li pprezentaw b'sintomi viżivi ta' edima makulari għandhomjiġu evalwati u, jekk ikkonfermati, it-trattament b'ponesimod għandu jitwaqqaf. Id-deċiżjoni dwar jekk ponesimod għandux jerga' jinbeda mill-ġdid wara l-fejqa għandha tqis il-benefiċċji u r-riskji possibbli għall-pazjent individwali.

### *Edima makulari f'pazjenti bi storja ta' uveite jew dijabete mellitus*

Pazjenti bi storja ta' uveite u pazjenti b'dijabete mellitus jkunu f'riskju akbar ta' edima makulari matul it-terapija b'modulatori tar-riċetturi ta' S1P. Għalhekk, dawn il-pazjenti għandu jsirilhom eżami regolari tal-fundus, li jinkludi l-makula, qabel il-bidu tat-trattament b'ponesimod u għandu jkollhom evalwazzjonijiet ta' segwitu waqt li jkunu qed jirċievu t-terapija.

### Effetti respiratorji

Tnaqqis dipendenti mid-doża fil-volum ta' arja sfurzata 'l barra fuq sekonda (FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume over 1 second) u tnaqqis fil-kapaċità tal-pulmun li jagħmel diffużjoni tal-carbon monoxide (DL<sub>CO</sub>, diffusion lung capacity for carbon monoxide) ġew osservati fil-pazjenti trattati b'ponesimod li l-biċċa l-kbira seħħew fl-ewwel xahar wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.8). Sintomi respiratorji

assoċjati ma' trattament b'ponesimod jistgħu jitreggħu lura permezz tal-għoti ta' agonist tar-riċettur ta' beta<sub>2</sub> li jaħdem għal żmien qasir.

Ponesimod għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'mard respiratorju sever, fibrozi fil-pulmuni u mard ostruttiv tal-pulmun. Għandha ssir valwazzjoni permezz ta' spirometrija tal-funzjoni respiratorja waqt it-terapija b'ponesimod jekk ikun indikat b'mod kliniku.

#### Ħsara fil-fwied

Tista' ssehh zieda fil-livelli tat-transaminases fil-pazjenti trattati b'ponesimod (ara sezzjoni 4.8). Livelli riċenti (jiġifieri f'dawn l-aħħar 6 xhur) tat-transaminase u l-bilirubin għandhom jiġu riveduti qabel il-bidu tat-terapija b'ponesimod.

Il-pazjenti li jiżviluppaw sintomi li jissuġġerixxu funzjoni hażina tal-fwied, bħal nawsja mingħajr spjegazzjoni, rimettar, ugiġh fl-addome, għeja, anoressija, raxx b'eosinofilja, jew suffejra u/jew awrina skura waqt it-trattament, għandhom jiġu mmonitorjati għal tossiċità fil-fwied. Ponesimod għandu jitwaqqaf jekk tiġi kkonfermata ħsara sinifikanti fil-fwied (per eżempju, ALT jkun aktar minn 3 darbiet iktar mill-ULN u bilirubin totali jkun aktar minn 2 aktar mill-ULN).

Għalkemm ma hemm l-ebda *data* biex tistabbilixxi li pazjenti li diġà jkollhom mard tal-fwied ikunu qegħdin f'riskju akbar li jiżviluppaw valuri għolja f'test tal-funzjoni tal-fwied meta jieħdu ponesimod, għandha tintuża l-kawtela meta ponesimod jintuża f'pazjenti bi storja ta' mard sinifikanti tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

#### Żieda fil-pressjoni tad-demem

Ġiet osservata zieda żgħira riversibbli fil-pressjoni tad-demem (bidla medja ta' anqas minn 3 mmHg) f'pazjenti trattati b'ponesimod (ara sezzjoni 4.8). Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata b'mod regolari matul it-trattament b'ponesimod u tiġi mmaniġġjata b'mod xieraq.

#### Neoplażmu tal-ġilda

Minhabba li hemm zieda fir-riskju possibbli ta' tumuri malinni fil-ġilda (ara sezzjoni 4.8), pazjenti trattati b'ponesimod għandhom jiġu mwissija biex ma jesponux ruħhom għax-xemx mingħajr protezzjoni. Dawn il-pazjenti m'għandhomx jirċievu fototerapija konkomitanti b'radjazzjoni UV-B jew fotokimoterapija permezz ta' PUVA.

#### Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Abbażi ta' studji fl-animali, ponesimod jista' jikkawża ħsara lill-fetu. Minhabba r-riskju għall-fetu, ponesimod huwa kontraindikant matul it-tqala u f'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.6). Qabel il-bidu tat-trattament f'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal, għandu jkun disponibbli riżultat negattiv għal test tat-tqala (ara sezzjoni 4.6). Minhabba li ponesimod jieħu madwar ġimgħa biex jiġi eliminat mill-ġisem, nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva biex jevitaw it-tqala matul u ġimgħa wara li jwaqqfu t-trattament b'ponesimod.

#### Sindrom ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli

Kienu rrapportati każijiet rari ta' sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES) f'pazjenti li kienu qed jirċievu modulatur tar-riċettur ta' SIP. Avvenimenti bħal dawn ma ġewx irrappurtati għal pazjenti trattati b'ponesimod fil-programm ta' żvilupp. Madankollu, jekk pazjent trattat b'ponesimod jiżviluppa xi sinjali/sintomi newroloġiċi jew psikjatriċi mhux mistennija (eż, defiċjenzi konjittivi, bidliet fil-komportament, disturbi kortikali viżivi, jew kwalunkwe sinjali/sintomi newroloġiċi kortikali oħra), kwalunkwe sinjal/sinomu ta' zieda fil-pressjoni ta' ġol-kranju, jew deterjorament newroloġiku aċċellerat, it-tabib għandu jiskeda minnufih eżami fiżiku u newroloġiku komplut u għandu jikkunsidra MRI. Sintomi ta' PRES is-soltu jkunu riversibbli iżda jistgħu jevolvu f'puplesija iskemika jew

emorraġġija ċerebrali. Dewmien fid-dijanżosi u t-trattament jistgħu jwasslu għal konsegwenzi newroloġiċi permanenti. Jekk tkun isusspettata PRES, ponesimod għandu jitwaqqaf.

#### Ritorn tal-attività tal-marda wara t-twaqqif ta' ponesimod

Taħrix sever tal-marda, li jinkludi li l-marda tfigg mill-ġdid, ġew irrappurtati b'mod rari wara t-twaqqif ta' modulatur ta' riċettur ta' S1P. Għandha titqies il-possibbiltà ta' taħrix sever tal-marda wara li jitwaqqaf it-trattament b'ponesimod. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal taħrix sever jew ir-ritorn ta' attività kbira tal-marda malli jitwaqqaf ponesimod u għandu jinbeda trattament xieraq, skont kif ikun meħtieġ (ara fuq).

#### Eċċipjenti

##### *Lactose*

Ponvory fih lactose (ara sezzjoni 2). Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

##### *Sodium*

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

##### Terapiji antineoplastiċi, immunomodulatorji, jew immunosoppressivi

Ponesimod għadu ma ġiex studjat flimkien ma' terapiji antineoplastiċi, immunomodulatorji jew immunosoppressivi. Għandha tintuża l-kawtela waqt l-għoti konkomitanti minhabba r-riskju ta' effetti immuni addittivi matul terapija bħal din u fil-gimghat ta' wara l-għoti (ara sezzjoni 4.4).

##### Prodotti mediċinali antiarritmiċi, prodotti mediċinali li jtaawlu l-intervall QT, prodotti mediċinali li jistgħu jnaqqsu r-rata ta' taħbit tal-qalb

Ponesimod ma ġiex studjat f'pazjenti li kienu qed jieħdu prodotti mediċinali li jtaawlu l-intervall QT (ara sezzjoni 4.4).

##### Imblokkaturi tar-riċetturi beta

L-effett kronotropiku negattiv tal-għoti flimkien ta' ponesimod u propranolol ġie evalwat fi studju dedikat ta' sigurtà farmakodinamika. Iż-zieda ta' ponesimod ma' propranolol fl-istat fiss kellu effett addittiv fuq l-effett tal-HR.

Fi studju dwar interazzjoni bejn il-mediċini, ir-regimen ta' titrazzjoni 'l fuq ta' ponesimod (ara sezzjoni 4.2) ingħata lill-individwi li kienu qed jirċievu propranolol (80 mg) darba kuljum fl-istat fiss. Meta mqabbla ma' ponesimod waħdu, il-kombinazzjoni ma' propranolol wara l-ewwel doża ta' ponesimod (2 mg) kellha tnaqqis ta' 12.4 bpm (90% CI: -15.6 sa -9.1) fil-medja tar-rata tal-qalb fis-siegħa u fl-ewwel doża ta' ponesimod (20 mg) wara t-titrazzjoni 'l fuq tnaqqis ta' 7.4 bpm (90% CI: -10.9 sa -3.9) fil-medja tar-rata tal-qalb fis-siegħa. Ma kienu osservati l-ebda bidliet sinifikanti fil-farmakokinetika ta' ponesimod jew propranolol.

##### Tilqim

It-tilqim jista' jkun anqas effettiv jekk jingħata waqt li wieħed ikun qed jiġi trattat b'ponesimod u sa gimgha wara li jitwaqqaf (ara sezzjoni 4.4).

L-użu ta' tilqim ħaj attenwat jista' jgħorr ir-riskju ta' infezzjoni u għalhekk għandu jiġi evitat matul it-trattament b'ponesimod u sa gimgha wara t-twaqqif tat-trattament b'ponesimod (ara sezzjoni 4.4).

### Effetta ta' mediċini oħra fuq ponesimod

Prodotti mediċinali li huma inibituri tal-enzimi maġġuri CYP jew UGT x'aktarx li ma jkollhomx impatt fuq il-farmakokinetika ta' ponesimod (ara sezzjoni 5.2).

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ meta ponesimod jingħata flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 u UGT1A1. L-għoti flimkien ta' carbamazepine 300 mg darbtejn kuljum (induttur qawwi ta' CYP3A4 u UGT1A1) fl-istat fiss naqqas is- $C_{max}$  ta' ponesimod b'19.6% u l-AUC ta' ponesimod b'25.7%. Dan it-tnaqqis mhuwiex klinikament rilevanti.

Ponesimod mhuwiex sustrat għat-trasportaturi P-gp, BCRP, OATP1B1 jew OATP1B3. Prodotti mediċinali li huma inibituri ta' dawn it-trasportaturi x'aktarx ma jimpattawx il-farmakokinetika ta' ponesimod.

### L-effett ta' ponesimod fuq prodotti mediċinali oħra

Ponesimod u l-metaboliti tiegħu x'aktarx li ma juru l-ebda possibbiltà ta' interazzjoni rilevanti b'mod kliniku bejn mediċina u oħra għall-enzimi ta' CYP jew UGT, jew għat-trasportaturi (ara sezzjoni 5.2).

### Kontraċettivi mill-halq

L-għoti flimkien ta' ponesimod, ma' kontraċettiv tal-ormoni mill-halq (li jkun fih 1 mg norethisterone/norethindrone u 35 mcg ethinyl estradiol) ma wera l-ebda interazzjoni farmakokinetika klinika rilevanti ma' ponesimod. Għalhekk l-użu konkomitanti ma' ponesimod mhuwiex mistenni li jnaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi tal-ormoni. Ma saru l-ebda studji b'kontraċettivi orali bi proġestogeni oħra; madankollu, mhuwiex mistenni li ponesimod jkollu effett fuq l-esponiment tagħhom.

### Popolazzjoni pedjatrika

Studji dwar interazzjoni saru biss fl-adulti.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fin-nisa

Ponvory huwa kontraindikat f'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva (ara sezzjoni 4.3). Qabel il-bidu ta' trattament b'Ponvory f'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandu jkun disponibbli riżultat negattiv ta' test tat-tqala, u n-nisa għandu jingħatthom parir dwar il-possibbiltà ta' riskju serju għall-fetu u l-bżonn ta' kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament b'ponesimod. Minhabba li ponesimod jiehu madwar ġimġha biex jiġi eliminat mill-ġisem wara li jitwaqqaf it-trattament, ir-riskju possibli għall-fetu jista' jipersisti u n-nisa għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul dan il-perjodu (ara sezzjoni 4.4).

Mizuri speċifiċi huma inkluzi wkoll fil-lista li l-Professjonisti tal-Kura tas-saħħa għandhom jiċċekkjaw. Dawn il-mizuri għandhom jiġu implimentati qabel ponesimod jiġi ordnat lil pazjenti nisa u matul it-trattament.

Meta titwaqqaf it-terapija b'ponesimod biex tiġi pjanata tqala għandha titqies il-possibbiltà tar-ritorn tal-attività tal-marda (ara sezzjoni 4.4).

### Tqala

Ponvory m'għandux jingħata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Għalkemm m'hemm l-ebda *data* mill-użu ta' ponesimod f'nisa tqal, studji fl-annali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Jekk mara toħroġ tqala matul it-trattament, ponesimod għandu jitwaqqaf immedjatament.

Għandu jingħata parir mediku dwar ir-riskju ta' effetti ħżiena fuq il-fetu assoċjat mat-trattament (ara sezzjoni 5.3) u għandhom isiru eżamijiet ta' segwitu.

Abbażi ta' esperjenza klinika f'pazjenti li kienu qed jirċievu modulator tar-riċettur ta' SIP, l-użu huwa assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' malformazzjonijiet kongenitali kbar.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk ponesimod jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studju fil-firien li qed jitreddgħu indika eliminazzjoni ta' ponesimod fil-ħlaib (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Ponvory m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

### Fertilità

L-effett ta' ponesimod fuq il-fertilità fil-bniedem ma ġiex evalwat. Data minn studji qabel l-istudju kliniku ma jissuggerixxux li ponesimod se jiġi assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' fertilità mnaqqsa (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ponvory m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina rrapportati bl-aktar mod komuni kienu nażofaringite (19.7%), żieda fl-alanine aminotransferase (17.9%) u infezzjoni n-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs (11%).

### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi rrapportati b'ponesimod fi provi kliniċi kkontrollati u provi ta' estensjoni mhux ikkontrollati huma elenkati skont il-frekwenza, b'dawk l-aktar frekwenti mniżżla l-ewwel. Il-frekwenzi ġew definiti bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli).

**Tabella 2: Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella**

<b>Klassi tas-Sistemi u tal-Organi (SOC)</b>	<b>Komuni ħafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Mhux komuni</b>
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	nażofaringite, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs	infezzjoni fl-apparat tal-awrina, bronkite, influwenza, rinite, infezzjoni fl-apparat tan-nifs, infezzjoni virali fl-apparat tan-nifs, faringite, siożite, infezzjoni virali, herpes zoster, laringite, pulmonite	
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>		limfopenija, għadd imnaqqas tal-limfoċiti	
<b>Disturbi psikjatriċi</b>		depressjoni, insomnja, ansjeta`	

<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>		sturdament, ipoestesija, hedla tanngħas, emigranja, aċċessjoni	
<b>Disturbi fl-għajnejn</b>		edima makulari	
<b>Disturbi fil-widna u fis-sistema labirintika</b>		vertigo	
<b>Disturbi fil-qalb</b>			bradikardija
<b>Disturbi vaskulari</b>		pressjoni għolja	
<b>Disturbi respiratorji toraċi u medjastinali</b>		qtuġh ta' nifs, sogħla	
<b>Disturbi gastrointestinali</b>		dispepsja	ħalq xott
<b>Disturbi muskuluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>		uġiġh fid-dahar, artralġja, uġiġh fl-idejn u fid-dirgħajn, liwja tal-ligament	nefha fil-ġogi
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>		għeja, deni, edima periferali, skumdita fis-sider	
<b>Investigazzjonijiet</b>	żieda fl-alanine aminotransferase	żieda fl-aspartate aminotransferase, iperkolesterolemija, żieda fl-enzimi tal-fwied, żieda fil-proteina reattiva C, żieda fit-transaminases, żieda fil-kolesterol fid-dem	iperkalimja

#### Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

##### *Bradiarritmija*

Fl-istudju OPTIMUM tal-Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1), bradikardija mal-bidu tat-ttrattament (bradikardija tas-simus /HR inqas minn 50 bpm fuq l-ECG f'jum 1) seħhet f'5.8% tal-pazjenti trattati b'ponesimod meta mqabbla ma' 1.6% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu teriflunomide 14-il mg. Il-pazjenti li kellhom bradikardija kienu b'mod ġenerali mingħajr sintomi. Il-bradikardija għaddiet fil-pazjenti kollha mingħajr intervent u ma kinitx teħtieġ it-twaqqif tat-ttrattament. F'jum 1, 3 pazjenti trattati b'ponesimod wara d-doża kellhom HR bla sintomi taħt jew ta' 40 bpm; it-3 pazjenti kellhom HRs taħt 55 bpm fil-linja bażi.

Il-bidu tat-ttrattament b'ponesimod ġie assoċjat ma' dewmien temporanju fil-konduzzjoni AV li jsegwi mudell ta' hin jixbah dak osservat għat-tnaqqis fl-HR matul it-titrazzjoni tad-doża. Id-dewmien fil-konduzzjoni AV intweriet bħala imblokk AV tal-ewwel grad (titwil tal-intervall PR fuq l-ECG), li seħh fi 3.4% tal-pazjenti trattati b'ponesimod u f'1.2% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu teriflunomide 14-il mg fl-istudju OPTIMUM. Ma ġew osservati l-ebda imblokki AV tat-tieni grad, tat-tip I ta' Mobitz (Wenckebach), f'OPTIMUM. L-anormalitajiet tal-konduzzjoni b'mod tipiku kienu temporanji, mingħajr sintomi, għaddew fi żmien 24 siegħa, għaddew mingħajr intervent, u ma kinux jeħtieġu twaqqif tat-ttrattament b'ponesimod.

### *Infezzjonijiet*

Fl-istudju OPTIMUM tal-Fażi 3 (ara sezzjoni 5.1), ir-rata globali ta' infezzjonijiet kienet kumparabbli bejn il-pazjenti trattati b'ponesimod u dawk li kienu qed jirċievu teriflunomide 14-il mg (54.2% vs 52.1% rispettivament). Nażofaringite u infezzjonijiet virali kienu aktar komuni fil-pazjenti trattati b'ponesimod. Infezzjonijiet serji jew severi sehhew b'rata ta' 1.6% fil-pazjenti trattati b'ponesimod mqabbla ma' 0.9% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu teriflunomide 14-il mg.

F'OPTIMUM, ir-rata ta' infezzjonijiet bil-herpes ma kinitx differenti bejn il-pazjenti trattati b'ponesimod u dawk li kienu qed jirċievu teriflunomide 14-il mg (4.8%).

### *Tnaqqis fl-ghadd tal-limfoċiti fid-demmm*

F'OPTIMUM, 3.2% tal-pazjenti trattati b'ponesimod imqabbla ma' l-ebda pazjent li kien qed jirċievi teriflunomide 14-il mg, kellhom ghadd tal-limfoċiti anqas minn  $0.2 \times 10^9/L$  b'valuri li ġeneralment jitolgħu għal aktar minn  $0.2 \times 10^9/L$  filwaqt li jibgħu fuq it-trattament b'ponesimod.

### *Edima makulari*

F'OPTIMUM, edima makulari ġiet irrappurtata f'1.1% tal-pazjenti trattati b'ponesimod mqabbla ma' l-ebda pazjent li kien qed jirċievi teriflunomide 14-il mg.

### *Żieda fil-livell tal-enzimi tal-fwied*

Fl-istudju OPTIMUM, ALT żdied sa tlieta u ħames darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal) fi 17.3% u 4.6% tal-pazjenti trattati b'ponesimod, rispettivament, meta mqabbla ma' 8.3% u 2.5% tal-pazjenti li jkunu qed jirċievu, teriflunomide 14-il mg, rispettivament. ALT żdied tmien darbiet il-ULN f'0.7% tal-pazjenti ttrattati b'ponesimod mqabbla ma' 2.1% tal-pazjenti li jkunu qed jirċievu teriflunomide 14-il mg. Il-biċċa l-kbira taż-żidiet sehhew fi żmien 6 xhur jew 12-il xhar mill-bidu tat-trattament. Il-livelli tal-ALT reġgħu lura għan-normal wara t-twaqqif ta' ponesimod. Il-parti l-kbira tal-każijiet ta' żidiet ta' ALT  $\geq 3 \times ULN$  għaddew bi tkomplija tat-trattament b'ponesimod, u l-kumplement tal-każijiet għaddew ladarba twaqqaf it-trattament. Fi provi kliniċi, ponesimod twaqqaf jekk inqabżet zieda ta' 3 darbiet aktar u l-pazjent wera sintomi marbuta ma' funzjoni hażina tal-fwied.

### *Effetti respiratorji*

Tnaqqis dipendenti mid-doża fil-volum ta' arja sfurzata 'l barra fuq sekonda (FEV<sub>1</sub>) ġie osservat f'pazjenti trattati b'ponesimod (ara sezzjoni 4.4). F'OPTIMUM, proporzjon akbar ta' pazjenit trattati b'ponesimod (19.4%) kellhom tnaqqis ta' aktar minn 20% mil-linja bażi fil-perċentwal imbassar ta' FEV<sub>1</sub> meta mqabbel ma' 10.6% tal-pazjenti li jkunu qed jirċievu teriflunomide 14-il mg. It-tnaqqis mil-linja bażi fil-perċentwal imbassar ta' FEV<sub>1</sub> wara sentejn kien 8.3% f'pazjenti trattati b'ponesimod mwta mqabbla ma' 4.4% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu teriflunomide 14-il mg. Il-bidliet fl-FEV<sub>1</sub> u fid- DL<sub>CO</sub> jidhru li huma riversibbli b'mod parzjali wara t-twaqqif tat-trattament. Fl-istudju OPTIMUM, 7 pazjenti waqfu ponesimod minhabba avvenimenti avversi fil-pulmun (dispnea). Ponesimod ġie ttestjat f'pazjenti b'MS li kellhom aźma minn ħafifa sa moderata jew mard kroniku ostrutiv tal-pulmun. Il-bidliet fl-FEV<sub>1</sub> kienu jixxiebħu f'dan is-sottogrupp meta mqabbel mas-sottogrupp ta' pazjenit mingħajr disturbi fil-pulmun fil-linja bażi.

### *Żieda fil-pressjoni tad-demmm*

F'OPTIMUM, pazjenti trattati b'ponesimod kellhom medja ta' zieda ta' 2.9 mmHg fil-pressjoni sistolika tad-demmm u 2.8 mmHg fil-pressjoni dijastolika tad-demmm meta mqabbla ma' 2.8 mmHg u 3.1 mmHg f'pazjenti li kienu qed jirċievu teriflunomide 14-il mg, rispettivament. Żieda fil-pressjoni tad-demmm b'ponesimod ġiet innutata l-ewwel darba wara madwar xhar mill-bidu tat-trattament u ppersistiet mat-tkomplija tat-trattament. Il-valuri tal-pressjoni tad-demmm wara twaqqif tat-trattament b'ponesimod jindikaw riversibilità. Pressjoni għolja ġiet irrappurtata bħala reazzjoni avversa f'10.1% tal-pazjenti trattati b'ponesimod u f'9.0% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu teriflunomide 14-il mg.

### *Neoplażmi fil-ġilda*

F'OPTIMUM, ġew irrappurtati każ ta' melanoma malinna u żewġ każijiet ta' karċinoma taċ-ċelluli basali (0.4%) fil-pazjenti trattati b'ponesimod meta mqabbla ma' każ wieħed ta' karċinoma taċ-ċelluli

basali (0.2%) f'pazjenti li kienu qed jirċievu teriflunomide 14-il mg. Żieda fir-risku ta' tumuri malinni fil-ġilda ġiet irrappurtata f'assoċjazzjoni ma' modulator iehor tar-riċettur ta' SIP.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' Appendiċi V**.

### **4.9 Doża eċċessiva**

#### Sinjali u sintomi

F'pazjenti b'doża eċċessiva ta' ponesimod, speċjalment mal-bidu/bidu mill-ġdid tat-trattment, huwa importanti li tosserva għal sinjali u sintomi ta' bradikardija kif ukoll għal imblokk AV, li jista' jinkludi monitoraġġ matul il-lejl. Huma meħtieġa kejl regolari tar-rata tal-polz u l-pressjoni tad-demem, u għandhom isiru ECGs (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.1).

#### Trattament

M'hemm l-ebda antidot speċifiku għal ponesimod. La d-dijalisi u lanqas il-bdil tal-plażma m'huma se jirriżultaw fi tneħħija sinifikanti ta' ponesimod mill-ġisem. It-tnaqqis fir-rata tal-qalb ikkaġunata minn ponesimod jista' jitregġa' lura permezz ta' atropine.

F'każ ta' doża eċċessiva, ponesimod għandu jitwaqqaf, u għandu jingħata trattament ġenerali ta' sostenn sakemm it-tossiċità klinika tkun naqset jew għaddiet. Huwa għaqli li wiehed jikkuntattja ċentru ta' kontroll ta' avvalenament biex tikseb l-aktar rakkomabdazzjonijiet riċenti għall-immaniġġjar ta' doża eċċessiva.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, immunosoppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA50

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ponesimod huwa modulator tar-riċettur 1 ta' sphingosine 1-phosphate (S1P). Ponesimod jintrabat b'affinità kbira mar-riċettur 1 ta' S1P li jinsab fuq il-limfoċiti.

Ponesimod jimblokka l-kapaċità li l-limfoċiti joħorġu mill-ġhoqiedi tal-limfa b'hekk inaqqas in-numru ta' limfoċiti fid-demem periferali. Il-mekkaniżmu li bih ponesimod jinfluwenza l-effetti terapewtiċi fl-isklerozi multipla jista' jinvolvi tnaqqis fil-migrazzjoni tal-limfoċiti ġos-sistema nervuża ċentrali.

#### Effetti farmakodinamiċi

##### *Sistema immuni*

F'voluntiera f'saħħithom, ponesimod jinduċi tnaqqis dipendenti mid-doża fl-għadd tal-limfoċiti fid-demem periferali minn doża waħda ta' 5 mg' il quddiem, bl-akbar tnaqqis osservat 6 sigħat wara d-doża, ikkawżat minn sekwestru rivesibbli tal-limfoċiti fit-tessuti limfojdi. Wara 7 doži kuljum ta' 20 mg, l-akbar tnaqqis fl-għadd assolut tal-limfoċiti kien sa 26% tal-linjabaži (650 ċelluli/ $\mu$ L), osservat 6 sigħat wara l-ghoti. Sottosettijiet ta' ċelluli taċ-ċelluli B [CD19+] u ċelluli T [CD3+] fid-demem periferali, T helper [CD3+CD4+], u T ċitotossiċi [CD3+CD8+] jiġu lkoll affettwati, filwaqt li ċ-ċelluli NK mhumiex affettwati. Iċ-ċelluli T helper kienu aktar sensitivi għall-effetti ta' ponesimod miċ-ċelluli T ċitotossiċi.



Immodellar farmakokinetiku/farmakodinamiku jindika li l-għadd tal-limfoċiti mar lura għal firxa normali f' >90% tal-individwi f' saħħithom fi żmien ġimgħa minn meta twaqqfet it-terapija. Fil-programm ta' żvilupp, l-għadd tal-limfoċiti periferali reġa' lura għall-firxa normali fi żmien ġimgħa mit-twaqqif ta' ponesimod.

Fl-istudju OPTIMUM, l-għadd tal-limfoċiti mar lura għal firxa normali f' 94% tal-pazjenti u sa aktar minn  $0.8 \times 10^9$  ċelluli/L f' 99% tal-pazjenti fl-ewwel vista ta' segwitu skedata (jum 15) wara t-twaqqif tat-trattament b' ponesimod.

#### *Ir-rata u r-ritmu ta' taħbit tal-qalb*

Ponesimod jikkawża tnaqqis temporanju dipendenti mid-doża fl-HR u dewmien fil-konduzzjoni AV mal-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4). It-tnaqqis fl-HR ma niżilx aktar b' doži ikbar minn jew ta' 40 mg, u avvenimenti ta' bradikardija (imblokki AV) ġew innutati b' inċidenza akbar bit-trattament b' ponesimod, meta mqabbel mal-placebo. Dan l-effett jibda fl-ewwel siegħa mill-għoti tad-doża u jkun l-oġġla wara 2-4 sigħat wara d-doża u l-HR generalment jirritorna għal valuri ta' qabel id-doża sa 4-5 sigħat wara d-doża f' jum 1 u l-effett jonqos b' għoti ripetut, li jindika tolleranza.

Bit-tirazzjoni 'l fuq bil-mod il-mod ta' ponesimod, it-tnaqqis fl-HR jkun inqas prominenti u ma kienu osservati l-ebda imblokki ta' AV tat-tieni grad tat-tip II jew oġġla ta' Mobitz.

Iż-żieda fl-HR ikkaġunata minn ponesimod tista' tireġġa' lura permezz ta' atropine.

#### *Effett fuq l-intervall QT/QTc u l-elettrofizjologija tal-qalb*

Fi studju komprensiv tal-QT b' doži akbar minn dawk terapewtiċi ta' 40 mg u 100 mg (darbtejn u 5 darbiet aktar mid-doża rakkomandata ta' manteniment, rispettivament) ponesimod fl-istat fiss, it-trattament b' ponesimod wassal għal titwil żgħir fl-intervall ta' QT ikkoreġut b' mod individwali (QTcI), bl-upper bound ta' intervall ta' kunfidenza (CI) two-sided ta' 90% ta' 11.3 ms (40 mg) u 14.0 ms (100 mg). Ma kien hemm l-ebda sinjal konsistenti ta' żieda fl-inċidenza ta' riżultati differenti fil-QTcI assoċjat ma' trattament b' ponesimod, kemm bhala valuri assoluti kif ukoll bhala bidla mil-linja bażi. Abbazi tar-relazzjoni bejn l-effett u l-koncentrazzjoni, ma huwa mistenni l-ebda effett rilevanti b' mod kliniku fuq l-intervall QTc għad-doża terapewtika ta' 20 mg (ara sezzjoni 4.4).

#### *Funzjoni tal-pulmun*

Ġie osservat tnaqqis li jiddependi mid-doża fil-volum assolut ta' arja sfurzata 'l barra f' sekonda f' individwi trattati b' ponesimod u kien akbar min-numru ta' individwi li kienu qed jieħdu placebo (ara sezzjoni 4.8).

#### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' ponesimod ġiet evalwata fl-istudju tal-Fażi 3, OPTIMUM, studju ta' superjorità b' hafna ċentri, b' għażla arbitrarja, bi grupp paralell ikkontrollat b' mod attiv fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża f' pazjenti b' MS li tirkadi (RMS) trattati għal 108 ġimgħat. L-istudju kien jinkludi pazjenti b' MS li tirkadi mill-bidu (RRMS jew SPMS b' rikaduti superimposti) u Skala Estiża tal-Istat ta' Diżabilità (EDSS, Expanded Disability Status Scale) ta' 0 sa 5.5, li kellhom mill-anqas rikaduta waħda fl-aħħar sena preċedenti, jew żewġ rikaduti fi żmien is-sentejn preċedenti, jew li kellhom mill-anqas leżjoni waħda li dehret permezz tal-gadolinium (Gd+) fuq MRI tal-moħħ fis-6 xhur ta' qabel jew fil-linja bażi.

Il-pazjenti ntgħażlu b' mod arbitrarju biex jirċievu ponesimod jew teriflunomide 14-il mg darba kuljum, filwaqt li jibdeu b' tirazzjoni tad-doża ta' 14-il jum (ara sezzjoni 4.2). Evalwazzjonijiet newroloġiċi saru kull 12-il ġimgħa kif ukoll fiż-żmien meta kienet suspettata rikaduta. Saru MRIs tal-moħħ fil-linja bażi u fil-Ġimgħat 60 u 108.

L-iskop finali primarju tal-istudju kienet ir-rata annwalizzata ta' rikaduta (ARR, annualised relapse rate) mil-linja bażi sat-tmiem tal-istudju (EOS, end of study). Is-sekwenza ta' ttestjar speċifikat minn qabel ta' ġerarkija li tista' tmur lura għaliha kienet tinkludi l-iskop finali primarju u l-iskopijiet finali

sekondarji: numru kumulattiv ta' leżjonijiet attivi uniċi ikkombinati ((CUAL, combined unique active lesions) ddefiniti bhala leżjonijiet godda Gd+ T1 flimkien ma' leżjonijiet godda jew li qed jikbru ta' T2 [minghajr mal-leżjonijiet jingħaddu darbtejn]) mil-linja bażi sa Ġimgha 108; żmien sal-akkumulu tad-diżabilita kkonfermata fit-12-il ġimgha (CDA, confirmed disability accumulation) mil-linja bażi sa EOS; u ż-żmien għal CDA fl-24 ġimgha mil-linja bażi sa EOS. CDA fit-12-il ġimgha kien iddefinit bhala żieda ta' mill-anqas 1.5 f'EDSS għal individwi b'punteġġ EDSS ta' 0 fil-linja bażi jew żieda ta' mill-anqas 1.0 fl-EDSS għal individwi b'punteġġ ta' EDSS ta' 1.0 sa 5.0 fil-linja bażi, jew żieda ta' mill-anqas 0.5 fl-EDSS għal individwi b'punteġġ EDSS ta'  $\geq 5.5$  fil-linja bażi li gie kkonfermat wara 12-il ġimgha.

F'OPTIMUM, 1 133 pazjent intaġġzlu b'mod arbitrarju biex jew jirċievu ponesimod (N=567) jew inkella teriflunomide 14-il mg (N=566); 86.4% tal-pazjenti trattati b'ponesimod u 87.5% tal-pazjenti trattati b'teriflunomide 14-il mg temmew l-istudju skont il-protokoll. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu bilanċjati bejn il-gruppi tat-treatment. Fil-linja bażi, il-medjan tal-età tal-pazjenti kien ta' 37 sena (devjazzjoni standard 8.74), 97% kienu bojod u 65% kienu nisa. Il-medja tat-tul tal-marda kien ta' 7.6 snin, il-medjan tan-numru ta' rikaduti fis-sena ta' qabel kien 1.3, u l-medja tal-punteġġ ta' EDSS kien 2.6; 57% tal-pazjenti ma kinux irċievw trattamenti preċedenti li jimmodifikaw il-marda (DMT, disease-modifying treatments) għal MS. Fil-linja bażi, 40% tal-pazjenti trattati b'ponesimod kellhom leżjoni Gd+ T1 waħda jew aktar fuq MRI tal-moħħ (medja 1.9).

Ir-riżultati huma pprezentati f'Tabella 3. Analizi tal-popolazzjonijiet tal-pazjenti b'livelli differenti ta' attivita tal-marda fil-linja bażi, inklużi marda attiva u marda attiva ħafna, urew li l-effikaċja ta' ponesimod fuq l-iskopijiet primarji u sekondarji kien konsistenti mal-popolazzjoni globali.

**Tabella 3: Riżultati ta' effikaċja tal-istudju OPTIMUM**

	<b>Ponesimod 20 mg</b>	<b>Teriflunomide 14-il mg</b>
Skop finali kliniku	N=567	N=566
Skop finali primarju		
Rata Medja ta' Rikaduta Annwalizzata <sup>a</sup>	0.202	0.290
Rata relattiva ta' tnaqqis	30.5% (p=0.0003)* (95% CLs: 15.2%, 43.0%)	
Il-pazjenti b'mill-anqas rikaduta kkonfermata waħda	29.3%	39.4%
Skopijiet finali sekondarji		
Akkumulu ta' Diżabilita Kkonfermat (CDA, Confirmed Disability Accumulation) <sup>b</sup>	N=567	N=566
Pazjenti <sup>b</sup> b'CDA tat-12-il ġimgha	10.8%	13.2%
Tnaqqis fir-riskju relattiv <sup>c</sup>	17% (p=0.2939) (95% CLs: -18%, 42%)	
Pazjenti <sup>b</sup> b'CDA tal-24 ġimgha	8.7%	10.5%
Tnaqqis fir-riskju relattiv <sup>c</sup>	16% (p=0.3720) (95% CLs: -24%, 43%)	
Skopijiet finali tal-MRI		
Numru kumulattiv ta' Leżjonijiet Attivi Uniċi Kombinati (CUALs, Combined Unique Active Lesions)	N=539	N=536
Numru medju ta' CUALs fis-sena <sup>d</sup>	1.41	3.16
Tnaqqis relattiv	56% (p<0.0001)* (95% CLs: 45.8%, 63.6%)	

---

L-analizi kollha huma bbażati fuq is-sett sħiħ ta' analizi (FAS, full analysis set), li jinkludi l-pazjenti kollha magħżula b'mod arbitrarju. "N" jirreferi għan-numru ta' pazjenti inklużi f'kull analizi tal-iskop finali, f'kull grupp tat-ttrattament.

- <sup>a</sup> Ddefinit bħala r-rikaduti konfermati kull sena sal-aħħar tal-istudju (mudell ta' regressjoni binomjali negattiv b'varjabilitajiet ta' stratifikazzjoni (EDSS ≤ 3.5 versus EDSS > 3.5; DMT fi żmien l-aħħar sentejn qabel l-għażla arbitrarja [Iva/Le]) u n-numru ta' rikaduti fis-sena qabel id-dhul fl-istudju (<=1, >=2) bħala kovarjati)
  - <sup>b</sup> Ibbazata fuq iż-żmien sal-ewwel avveniment ta' CDA ta' 12-il Ġimgħa /24 Ġimgħa sal-aħħar tal-istudju (stimi Kaplan-Meier f' Ġimgħa 108)
  - <sup>c</sup> Iddefinita bħala ż-żmien sas-CDA tat-12-il Ġimgħa/tal-24 Ġimgħa mil-linja bażi sat-tmien tal-istudj (Mudell ta' periklu proporzjonali stratifikat ta' Cox, valur p abbażi tat-test log rank stratifikat). Żewġ metodi ta' tqabbil indirett ippjanati minn qabel urew effett ta' sinifikat kliniku konsistenti ta' ponesimod imqabbel mal-plaċebo għaž-żmien sal-ewwel CDA tat-12-il ġimgħa, l-approċ ta' Paragun Indirett Aġġustat Imqabbel (MAIC, Matching-Adjusted Indirect Comparison) wera li ponesimod naqqas is-CDA tat-12-il ġimgħa b'40% meta mqabbel mal-plaċebo (proporzjon ta' periklu: 0.60 [95% CI: 0.34, 1.05]) u l-Meta Analizi Abbażi ta' Mudell (MBMA, Model-Based Meta-Analysis) uriet li ponesimod naqqas ir-riskju ta' CDA tat-12-il ġimgħa b'39% meta mqabbel mal-plaċebo (proporzjon ta' periklu: 0.61 [95% CLs: 0.47, 0.80]).
  - <sup>d</sup> Ddefinit bħala leżjonijiet Gd+ T1 godda u leżjonijiet T2 godda jew li qed jikbru [mingħajr ma l-leżjonijiet jingħaddu darbtejn] fissena mil-linja bażi sa Ġimgħa 108 (Mudell ta' regressjoni binomjali negattiv b'fatturi ta' stratifikazzjoni u leżjonijiet Gd+ T1 (preżenti/assenti) fil-linja bażi bħala kovarjati)
  - \* Sinifikanti b'mod statistiku skont l-istrategġija ta' ittestjar multiplu ddefinita minn qabel, CLs: Limiti ta' Kunfidenza
- 

## Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Ponvory f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-ttrattament tal-isklerożi multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

Il-farmakokinetika ta' ponesimod tixxiebah f'individwi f'saħħithom u individwi bl-isklerożi multipla. Il-profil farmakokinetiku ta' ponesimod wera varjabilita "baxxa sa moderata" bejn iż-żewġ gruppi, madwar 6% – 33%, u varjabilita "baxxa" fl-istess grupp, madwar 12% - 20%.

### Assorbiment

Il-hin biex tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni ta' ponesimod fil-plażma hija ta' 2-4 sigħat wara d-doża. Il-bijodisponibiltà orali assoluta ta' doża ta' 10 mg hija 83.8%.

### *Effett tal-ikel*

L-ikel m'għandux effett rilevanti b'mod kliniku fuq il-farmakokinetika ta' ponesimod, għalhekk ponesimod jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru.

### Distribuzzjoni

Wara għoti minn ġol-vini f'individwi f'saħħithom, il-volum ta' distribuzzjoni ta' ponesimod fl-istat fiss huwa ta' 160 L.

Ponesimod jintrabat ħafna mal-proteini tal-plażma, (> 99%) u jiġi distribwit l-aktar (78.5%) fil-proporzjon tal-plażma tad-demmi sħiħ. Studji fl-animali juru li ponesimod jgħaddi mid-demmi għall-moħħ faċilment.

### Bijotrasformazzjoni

Fil-bniedem ponesimod jiġi metabolizzat b'mod estensiv qabel it-tneħħija, għalkemm ponesimod mhux mibdul kien il-komponent prinċipali li kien qed jiċċirkola fil-plażma. Żewġ metabboliti mhux attivi li jiċċirkolaw, M12 u M13, ġew identifikati wkoll fil-plażma tal-bniedem. M13 huwa madwar 20% u M12 huwa 6% tal-esponiment totali b'rabta mal-medicina. Iż-żewġ metabboliti mhumiex attivi fir-riċetturi SIP fil-konċentrazzjonijiet miksuba bid-doži terapewtiċi ta' ponesimod.

Studji *in vitro* bi preparazzjonijiet tal-fwied uman jindikaw li l-metaboliżmu ta' ponesimod iseħħ permezz ta' ħafna sistemi ta' enzimi distinti, inklużi ħafna enzimi ta' CYP450 (CYP2J2, CYP3A4,

CYP3A5, CYP4F3A, u CYP4F12), UGT (l-aktar UGT1A1 u UGT2B7) u enzimi ossidattivi mhux CYP450, minghajr kontribuzzjoni kbira ta' kwalunkwe enzima minnhom.

Investigazzjonijiet *in vitro* jindikaw li bid-doża terapewtika ta' 20 mg darba kuljum, ponesimod u l-metabolit M13 tiegħu ma juru l-ebda possibiltà għal interazzjoni sinifikanti b'mod kliniku bejn il-mediċini għal enzimi jew trasportaturi ta' CYP jew UGT.

### Eliminazzjoni

Wara għoti ta' doża waħda minn ġol-vini, it-tneħġja totali ta' ponesimod hija 3.8 L/siegħa. Il-half life ta' eliminazzjoni wara għoti mill-ħalq hija ta' madwar 33 siegħa.

Wara għoti ta' doża waħda mill-ħalq ta' ponesimod <sup>14</sup>C, 57% sa 80% tad-doża ġiet irkuprata mill-ippurgar (16% kien ponesimod mhux mibdul), u 10% sa 18% fl-awrina (l-ebda ponesimod mhux mibdul).

### Linearità

Wara l-għoti mill-ħalq ta' doża mill-ħalq ta' ponesimod, is-C<sub>max</sub> u l-AUC żdiedu bejn wieħed u iehor fi proporzjon mad-doża fil-medda tad-doża studjata (1-75 mg). Il-livelli fl-istat fiss huma madwar 2.0 sa 2.6 drabi akbar milli b'doża waħda u jinkisbu wara 4 jjiem tal-għoti tad-doża ta' manteniment ta' ponesimod.

### Popolazzjonijiet speċifiċi

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. F;individwi adulti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi (stima tat-tneħġja tal-kreatinina (CrCl) kif determinata mill-Cockroft-Gault bejn 30-59 mL/min għal moderata u <30 mL/min għal severa), ma kien hemm l-ebda tibdil sinifikanti fis-C<sub>max</sub> u l-AUC ta' ponesimod meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi (CrCl>90 mL/min). L-effett tad-dijalisi fuq il-farmakokinetika ta' ponesimod ma ġiex studjat. Minhabba l-livell għoli ta' rbit mal-proteini tal-plażma (aktar minn 99%) ta' ponesimod, id-dijalisi mhijiex mistennija li tibdel il-konċentrazzjoni ta' ponesimod totali u mhux marbut u ma huma mistennija l-ebda tibdiliet fid-doża abbażi ta' dawn il-konsiderazzjonijiet.

#### *Indeboliment tal-fwied*

F'individwi adulti minghajr MS b'indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-fwied (klassi A, B u C ta' Child-Pugh, rispettivament, N=8 għal kull kategorija), l-AUC<sub>0-∞</sub> ta' ponesimod żdiedet b'1.3, 2.0 u 3.1 darbiet rispettivament meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom. Abbażi tal-istima farmakokinetika tal-popolazzjoni fi grupp akbar ta' individwi (N=1 245), li kienet tinkludi 55 individwu b'MS b'indeboliment ħafif tal-fwied (il-klassifika bbażata fuq il-kriterji tal-Grupp ta' Hidma dwar il-Funzjoni Hażina tal-Organi – tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer), ġiet stmata zieda ta' 1.1 drabi fl-AUC<sub>0-∞</sub> ta' ponesimod, meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied.

Ponesimod huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn moderat sa sever, minhabba li r-riskju ta' reazzjonijiet avversi jista' jkun akbar.

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (klassi A ta' Child-Pugh).

#### *Età*

Ir-riżultati minn analiżi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni indikat li l-età (firxa: minn 17 sa 65 sena) ma' tinfluenzax b'mod sinifikanti il-farmakokinetika ta' ponesimod. Ponesimod ma ġiex investigat fil-popolazzjoni anzjana (>65 sena).

### *Sess tal-Persuna*

Is-sess tal-persuna ma kellu l-ebda influwenza sinifikanti b' mod kliniku fuq il-farmakokinetika ta' ponesimod.

### *Razza*

Ma ġew osservati l-ebda differenzi farmakokinetiċi rilevanti bejn individwi Ġappuniżi u Kawkasiċi jew Suwed u Bojod.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Fil-pulmun, ġew osservati istjoċitozi adattiva temporanja u żieda fil-piż tal-pulmun fil-ġrieden, fil-firien, u fil-klieb wara 4 ġimgħat ta' għoti ta' ponesimod iżda ma kienx għadhom preżenti jew ma kinux daqshekk prominenti wara 13-il ġimgħa sa 52 ġimgħa ta' għoti. Il-livelli fejn ma jkun osservat l-ebda effett avvers (NOAELs, no-observed-adverse-effect levels) għas-sejbiet fil-pulmun ġew identifikati fi studji ta' 4 ġimgħat fil-far u fil-kelb u kienu assoċjati ma' valuri ta'  $C_{max}$  u  $AUC_{0-24}$  jixbhu jew inferjuri għal esponimenti sistemiċi fil-bniedem wara l-għoti tad-doża rakkomandata fil-bniedem (RHD, recommended human dose) ta' 20 mg/kuljum.

Fil-kelb, il-lezjonijiet fl-arterji osservati fil-qalb kienu sekondarji għal bidliet emodinamiċi. Il-kelb huwa magħruf li huwa partikolarment sensitiv għal bidliet emodinamiċi fil-qalb u t-tossicità assoċjata tista' tkun speċifika għall-ispeċi u ma tbassarx riskju għall-bnedmin. Meta mqabbla ma' esponimenti sistemiċi fil-bniedem b'RHD ta' 20 mg/kuljum in-NOAEL fil-kelb kien 4.3 u 6.2 drabi l-esponimenti sistemiċi fil-bniedem abbażi tal- $AUC_{0-24}$  u  $s-C_{max}$ , rispettivament.

### Tossicità fuq il-ġeni u formazzjoni ta' kanċer

Ponesimod ma weriex possibbiltà ta' tossicità fuq il-ġeni *in vitro* u *in vivo*.

Studji dwar formazzjoni ta' kanċer għal ponesimod mill-ħalq saru fil-ġrieden u fil-firien sa sentejn. Fil-firien ma kien hemm l-ebda lezjonijiet neoplastiċi sa l-oghla doża ttestjata, li taqbel ma' esponiment ta' ponesimod fil-plażma (AUC) li huwa 18.7 darbiet dik fil-bnedmin bl-RHD ta' 20 mg. Fil-ġrieden, ponesimod żied l-inċidenza totali kombinata ta' emanġjokarċinoma u emanġioma fl-irġiel kollha ttrattati u f'nisa trattati b'doża għolja. L-iktar doża baxxa ttestjata fin-nisa hija l-livell fejn ma ġie osservat l-ebda effett (NOEL, no-observed-effect-level) għal formazzjoni ta' kanċer, u l- $AUC_{0-24}$  hija 2.4 drabi aktar mill-esponimenti sistemiċi fil-bniedem bl-RHD ta' 20 mg.

### Fertilità u tossicità fuq is-sistema riproduttiva

Ponesimod ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità fuq l-irġiel u n-nisa fil-firien b'esponimenti tal-plażma (AUC) sa madwar 18-il darba u 31 darba (għal irġiel u nisa, rispettivament) dik fil-bniedem bl-RHD ta' 20 mg/kuljum.

Meta ponesimod inġhata mill-ħalq li firien tqal matul il-perjodu tal-organogenezi, is-sopravivenza tal-embriju u tal-fetu, it-tkabbir, u l-iżvilupp morfoloġiku ġew kompromessi b' mod sever. Ġew osservati ukoll effetti teratoġeniċi b'anormalitajiet kbar tal-iskeletru u tal-vixxri. Meta ponesimod inġhata mill-ħalq lill-fniek tqal matul il-perjodu ta' organogenezi, ġew innutati tnaqqis żgħir fit-telf wara l-impjantazzjoni u sejbiet fil-fetu (fil-vixxri u fl-iskeletru). Esponiment fil-plażma (AUC) fil-firien u fil-fniek fin-NOAEL (1 mg/kg/kuljum fiż-żewġ speċi) huwa anqas minn dak fil-bniedem bl-RHD ta' 20 mg/kuljum.

Meta ponesimod inġhata mill-ħalq lill-firien nisa matul it-tqala u t-treddiġh, kienu osservati tnaqqis fis-sopravivenza tal-frieħ u żieda fil-piż tal-ġisem, u dewmien għall-maturazzjoni sesswali fil-frieħ bl-oghla doża ttestjata. Il-fertilità tan-nisa F1 tnaqqset. L- $AUC_{0-24}$  fin-NOAEL ta' 10 mg/kg/jum huwa ta' 1.2 sa 1.5 darbiet dak tal-bniedem bl-RHD ta' 20 mg/kuljum. Ponesimod kien preżenti fil-plażma tal-frieħ F1, li jindika esponiment mill-ħalib tal-omm li kienet qed tredda'.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

#### Qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium  
Lactose monohydrate  
Magnesium stearate  
Microcrystalline cellulose  
Povidone K30  
Silica colloidal anhydrous  
Sodium laurilsulfate

#### Kisja tal-pillola

Hypromellose 2910  
Lactose monohydrate  
Macrogol 3350  
Titanium dioxide  
Triacetin

#### *Ponvory 3 mg pilloli miksija b'rita*

Iron oxide aħmar (E172)  
Iron oxide isfar (E172)

#### *Ponvory 4 mg pilloli miksija b'rita*

Iron oxide aħmar (E172)  
Iron oxide iswed (E172)

#### *Ponvory 5 mg pilloli miksija b'rita*

Iron oxide iswed (E172)  
Iron oxide isfar (E172)

#### *Ponvory 7 mg pilloli miksija b'rita*

Iron oxide aħmar (E172)  
Iron oxide isfar (E172)

#### *Ponvory 8 mg pilloli miksija b'rita*

Iron oxide aħmar (E172)  
Iron oxide iswed (E172)

#### *Ponvory 9 mg pilloli miksija b'rita*

Iron oxide aħmar (E172)  
Iron oxide iswed (E172)  
Iron oxide isfar (E172)

#### *Ponvory 10 mg pilloli miksija b'rita*

Iron oxide aħmar (E172)  
Iron oxide isfar (E172)

#### *Ponvory 20 mg pilloli miksija b'rita*

Iron oxide isfar (E172)

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

4 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandu l-ebda htigijiet ta' ħażna speċjali.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folja tal-Alu/alu b'desikkant fiha tikkonsisti f'rita laminata tal-Alu iffurmat kiesaħ b'desikkant integrat u rita tal-Alu laminat bħala wiċċ li minnu timbotta l-pillola.

#### Pakkett tal-bidu tat-trattament

Kull pakkett ta' folja ta' 14-il pillola miksija b'rita għal skeda ta' trattament ta' ġimagħtejn fih:

2 pilloli miksija b'rita ta' 2 mg  
2 pilloli miksija b'rita ta' 3 mg  
2 pilloli miksija b'rita ta' 4 mg  
Pillola 1miksija b'rita ta' 5 mg  
Pillola 1miksija b'rita ta' 6 mg  
Pillola 1miksija b'rita ta' 7 mg  
Pillola 1 miksija b'rita ta' 8 mg  
Pillola 1 miksija b'rita ta' 9 mg  
3 pilloli miksija b'rita ta' 10 mg

#### Ponvory 20 mg pilloli miksija b'rita (pakkett ta' manteniment)

Pakkett ta' 28 pillola miksija b'rita jew pakkett multiplu li fih 84 (3 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ġigijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Mejjun 2021

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**



## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Ponvory f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH, Marketing Authorisation Holder) għandu jaqbel fuq il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, li jinkludi l-mezzi ta' komunikazzjoni, il-metodi ta' distribuzzjoni u kwalunkwe aspekk ieħor tal-programm edukattiv, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Ponvory jkun fis-suq, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa (HCPs, healthcare professionals) li għandhom intenzjoni li jordnaw Ponvory b'riċetta għandhom jiġu pprovduti Pakkett ta' Informazzjoni għall-Professjonist tal-Kura tas-Saħħa, li fih dan li ġej:

- Informazzjoni dwar fejn tista' ssib l-aktar Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC, Summary of Product Characteristics) aġġornat ta' Ponvory;

- Lista li l-Professjonist tal-Kura tas-Sahha għandu jiċċekkja;
- Gwida għall-pazjent/ għall-persuna li tiegħu hsiebu;
- Biljett li jfakkar lill-pazjent speċifiku għat-tqala.

### Lista li l-Professjonist tal-Kura tas-Sahha għandu jiċċekkja

Il-lista li l-Professjonist tal-Kura tas-Sahha għandu jiċċekkja se jkun fiha l-messaġġi l-aktar importanti li ġejjin:

- Żieda tad-doża fil-bidu tat-trattament:
  - Ibda t-trattament f'Jum 1 b'pillola waħda ta' 2 mill-ħalq darba kuljum u kompli bl-iskeda ta' titrazzjoni ta' 14-il jum imqassra fit-tabella li ġejja:

Jum ta' Titrizzjoni	Doża ta' kuljum
Jiem 1 u 2	2 mg
Jiem 3 u 4	3 mg
Jiem 5 u 6	4 mg
Jum 7	5 mg
Jum 8	6 mg
Jum 9	7 mg
Jum 10	8 mg
Jum 11	9 mg
Jiem 12, 13, u 14	10 mg

Wara li t-titrizzjoni tad-doża tintemm, id-doża ta' manteniment rakkomandata ta' Ponvory hija pillola waħda ta' 20 mg li tittiehed mill-ħalq darba kuljum.

- Bidu mill-ġdid tat-terapija b'Ponvory wara interruzzjoni tat-trattament matul it-titrizzjoni tad-doża jew il-perjodu ta' manteniment:
  - Jekk jinqabzu inqas minn 4 doži konsekuttivi, ibda t-trattament bl-ewwel doża maqbuża.
  - Jekk jinqabzu 4 doži konsekuttivi jew aktar, erga' ibda t-trattament mill-ġdid b'jum 1 (2 mg) tar-reġimen ta' titrazzjoni (pakkett ġdid tal-bidu tat-trattament).
- L-istess monitoraġġ tal-ewwel doża bħal ma jsir fil-bidu tat-trattament huwa rakkomandat meta 4 doži konsekuttivi ta' Ponvory jew aktar jinqabzu matul il-perjodi ta' titrazzjoni jew ta' manteniment.
- Rekwiziti mandatorji qabel wiehed jibda' t-trattment:

#### Qabel l-ewwel doża ta' Ponvory

- Aghmel elettrokardjogramma (ECG) biex tiddetermina jekk huwiex mehtieg il-monitoraġġ tal-ewwel doża. F'pazjenti b'ċerti kondizzjonijiet diġà preżenti, huwa rakkomandat il-monitoraġġ tal-ewwel doża (ara taht).
- Irrevedi r-rizultati ta' għadd shih tad-dem (CBC) b'divrenzjar (li jinkludi l-għadd tal-limfoċiti) miksub fis-6 xhur ta' qabel il-bidu tat-trattament jew wara t-twaqqif ta' terapija preċedenti.
- Aghmel test tal-funzjoni tal-fwied (transaminases, bilirubin) fis-6 xhur ta' qabel il-bidu tat-trattament.
- Ikseb evalwazzjoni tal-fundus, li jinkludi l-makula, qabel il-bidu tat-trattament. It-terapija b'Ponvory m'għandiex tinbeda f'pazjenti b'edima makulari sakemm din tghaddi.
- Għandu jkun disponibbli rizzultat negattiv tat-test tat-tqala qabel il-bidu tat-tattament f'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal.
- Aghmel test għall-antikorpi kontra l-virus tal-varicella zoster (VZV) f'pazjenti mingħajr storja kkonfermata minn HCP ta' varicella jew mingħajr dokumentazzjoni ta' kors shih ta' tilqim kontra VZV. Jekk ikun negattiv, huwa rakkomandat tilqim kontra VZV mill-anqas 4 ġimgħat qabel il-bidu tat-trattament b'Ponvory biex jithalla jsehh l-effett shih tat-tilqim.

- Il-bidu tat-trattament b'Ponvory għandu jiġi pospost f'pazjenti b'infezzjoni attiva severa sakemm din tfieq.
- Irrevedi mediċini attwali jew preċedenti. Jekk il-pazjent qed jieħu terapiji antineoplastiċi, immunosoppressivi jew immunomodulatorji, jew jekk ikun hemm storja ta' użu preċedenti ta' dawn il-prodotti mediċinali, qis l-effetti addittivi mhux intenzjonati possibbli fuq is-sistema immuni qabel il-bidu tat-trattament.
- Iddetermina jekk il-pazjenti humiex jieħdu prodotti mediċinali li jistgħu jibaxxu r-rata ta' taħbit tal-qalb (HR) jew il-konduzzjoni atrioventrikulari (AV).

#### Monitoraġġ tal-ewwel doża

- Irrakkomandat għall-pazjenti bi bradikardija tas-sinus (HR <55 taħbita kull minuta [bpm, beats per minute]), imblokk AV tal-ewwel jew tat-tieni grad (tip I ta' Mobitz), jew storja ta' infart mijokardijaku jew insuffiċjenza tal-qalb li jseħhu aktar minn 6 xhur qabel il-bidu tat-trattament li huma f'kundizzjoni stabbli.
- Immonitorja l-pazjenti għal sinjali u sintomi ta' bradikardija għal 4 sigħat wara l-ewwel doża b'minimu ta' kejl kull siegħa tal-polz u tal-pressjoni.
- Ikseb ECG f'dawn il-pazjenti fl-aħħar tal-perjodu ta' osservazzjoni ta' 4 sigħat.
- Estendi l-montoraġġ sakemm is-sejbiet jgħaddu jekk:
  - HR 4 sigħat wara d-doża jkun <45 bpm,
  - HR 4 sigħat wara d-doża jkun fl-inqas valur wara d-doża, jew
  - ECG 4 sigħat wara d-doża juri bidu għdid ta' imblokk AV tat-tieni grad jew aktar.
- Jekk ikun meħtieġ trattament farmakoloġiku, kompli mmonitorja mal-lejl u rrepeti l-monitoraġġ ta' 4 sigħat wara t-tieni doża.
- Għandu jinkiseb parir ta' kardjoloġista qabel il-bidu ta' Ponvory fil-pazjenti li ġejjin biex jiġi determinat il-benefiċċju u r-riskju globali u l-aktar strateġija xierqa ta' monitoraġġ:
  - Pazjenti b'titwil sinifikanti fl-intervall QT (QTc >500 ms) jew dawk li diġà qed jiġu trattati bi prodotti mediċinali li jtaqlu l-intervall QT bi proprjetajiet aritmjoġeniċi magħrufa (riskju ta' torsades de pointes).
  - Pazjenti bi tferfir/fibrillazzjoni tal-atriju jew aritmiji trattati bi prodotti mediċinali tal-Klassi Ia (eż., quinidine, procainamide) jew tal-Klassi III (eż., amiodarone, sotalol) kontra l-arrimiji.
  - Pazjenti b'mard iskemiku mhux stabbli tal-qalb, insuffiċjenza mhux kumpensata tal-qalb li seħħet aktar minn 6 xhur qabel il-bidu tat-trattament, storja ta' waqfien tal-qalb, mard ċerebrovaskulari (TIA, puplesija li seħħet aktar minn 6 xhur qabel il-bidu tat-trattament), u pressjoni tad-demem għolja mhux ikkontrallata, minhabba li bradikardija sinifikanti tista' ma tkunx ittollerata tajjeb f'dawn il-pazjenti, it-trattament mhuwiex irrakkomandat.
  - Pazjenti bi storja ta' imblokk AV tat-tieni grad tat-Tip II ta' Mobitz jew imblokk AV ta' grad oġhla, sindrom ta' sinus marid, jew imblokk sinoatrijali tal-qalb.
  - Pazjenti bi storja ta' sinkope rikorrenti jew bradikardija bis-sintomi.
  - Pazjenti li jkun qad jirċievu terapija fl-istess waqt ma' mediċini li jnaqqsu l-HR (eż., imblokkaturi tar-riċetturi beta, imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju mhux dihydropyridine [diltiazem u verapamil], u mediċini oħra li jistgħu inaqqsu l-HR, bħal digoxin); ikkunsidra l-ħtieġa li taqleb fuq prodotti mediċinali li ma jibaxxux l-HR. Użu fl-istess waqt ta' dawn il-prodotti mediċinali matul il-bidu ta' Ponvory jista' jkun assoċjat ma bradikardija severa u imblokk tal-qalb.
- Ponvory huwa kontraindikata fil-pazjenti li ġejjin:
  - Pazjenti li għandhom sensitività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti.
  - Pazjenti fi stat immunodeficijenti.
  - Pazjenti li fl-aħħar 6 xhur kellhom infart mijokardijaku, angina mhux stabbli, puplesija, TIA, insuffiċjenza mhux kumpensata tal-qalb li kienet teħtieġ rikoverar l-isptar, jew insuffiċjenza tal-qalb tal-Klassi III/IV tal-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York (NYHA, New York Heart Association).

- Pazjenti li għandhom il-preżenza ta' imblokk AV tat-tieni grad tat-tip II ta' Mobitz, imblokk AV tat-tielet grad jew sindrom ta' sinus marid, hliet jekk il-pazjent ikollu pacemaker li tiffunzjona.
  - Pazjenti b'infazzjonijiet attivi severi u pazjenti b'infazzjonijiet attivi kroniċi.
  - Pazjenti b'tumuri malinni attivi.
  - Pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (klassi B u C ta' Child Pugh, rispettivament).
  - Nisa li huma tqal jew nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva.
- Ponvory jnaqqas l-għadd ta' limfociti periferali fid-dem. Riżultati ta' CBC b'divrenzjar (li jinkludi l-għadd tal-limfociti) miksuba fi żmien 6 xhur qabel il-bidu tat-trattament jew wara t-twaqqif ta' terapija preċedenti għandhom jiġu riveduti fil-pazjenti kollha qabel il-bidu tat-trattament. Stimuli tas-CBC huma wkoll rakkomandati b'mod perjodiku matul it-trattament. L-għadd assolut tan-newtrofili  $<0.2 \times 10^9/L$ , jekk jiġi kkonfermat, għandu jwassal għal twaqqif temporanju tat-terapija b'Ponvory sakemm il-livell jilhaq  $>0.8 \times 10^9/L$ , fejn wara dan jista' jitqies il-bidu mill-ġdid ta' Ponvory.
  - Ponvory għandu effett immunosoppressiv li jippreddisponi l-pazjenti għal infazzjonijiet, inklużi infazzjonijiet opportunistiċi li jistgħu jkunu fatali, u jistgħu jżidu r-riskju li jiżviluppaw tumuri malinni, b'mod partikolari dawk fil-ġilda. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni, speċjalment dawk b'kondizzjonijiet fl-itess waqt jew fatturi magħrufa ta' riskju, bħal terapija immunosoppressiva preċedenti. It-twaqqif tat-trattament fil-pazjenti b'riskju akbar ta' infazzjonijiet jew tumuri malinni għandu jitqies skont il-każ individwali.
    - Posponiment tal-bidu tat-trattament b'Ponvory f'pazjenti b'infazzjonijiet severi attivi sakemm dawn ifiequ. Għandu jitqies it-twaqqif tat-trattament waqt infazzjoni serja. Terapiji antineoplastiċi, immunomodulatorji, jew immunosoppressiv għandhom jingħataw fl-istess waqt b'kawtela minhabba r-riskju ta' effetti immuni addittivi, anke f'pazjenti bi storja ta' użu preċedenti. Għall-istess raġuni, deċiżjoni dwar l-użu fit-tul ta' kortikosteroidi għandha tittiehed wara konsiderazzjoni bir-reqqa u għandhom jitqiesu l-half-life u l-mod ta' kif jaħdmu l-prodotti mediċinali b'effetti immuni fit-tul meta ssir bidla minn dawn il-prodotti mediċinali.
    - Hija rakkomandata viġilanza għal tumuri malinni fil-ġilda. Wissi l-pazjenti kontra l-esponiment għad-dawl tax-xemx u dawl UV mingħajr protezzjoni. Il-pazjenti m'għandhomx jirċievu fototerapija b'radjazzjoni ultravjola B (UVB) jew fotokimoterapija bi psoralen u radjazzjoni ultravjola A (PUVA) fl-istess waqt. Pazjenti li diġà għandhom disturbi fil-ġilda u pazjenti b'leżjonijiet godda jew li qed jinbidlu għandhom jiġu rreferuti għand dermatologista biex jiddetermina monitoraġġ xieraq.
  - Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex jirrapportaw sinjali u sintomi ta' infazzjonijiet immedjatament lill-persuna li tkun ordnatulhom matul it-trattament u sa ġimgħa wara l-aħħar doża ta' Ponvory. It-tobba għandhom ikunu wkoll viġilanti għal sinjali u sintomi ta' infazzjoni.
    - Jekk tiġi suspettata meningite kriptokokkali (CM, cryptococcal meningitis), it-trattament b'Ponvory għandu jiġi sospiż sakemm infazzjoni kriptokokkali tiġi eskluża. Jekk tiġi dijanjostika CM, għandu jinbeda trattament xieraq.

Ġew irrappurtati każijiet fatali ta' CM u infazzjonijiet kriptokokkali mifruxa f'pazjenti trattati b'modulatori ohra tar-riċettur ta' sphingosine-1-phosphate (S1P).

    - It-tobba għandhom ikunu viġilanti għal sinjali u sintomi kliniċi jew sejbiet fuq immagini ta' reżonanza manjetika (MRI) li jissuġġerixxu lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy), infazzjoni opportunisika virali fil-moħħ ikkawżata mill-virus polioma John Cunningham. Jekk tiġi ssuspettata PML, it-trattament b'Ponvory għandu jiġi sospiż sakemm tiġi eskluża PML. Jekk PML tiġi kkonfermata, t-trattament b'Ponvory għandu jitwaqqaf.

Każijiet ta' PML ġew irrappurtati f'pazjenti trattati b'modulatur ieħor tar-riċettur ta' S1P u terapija oħra tal-isklerożi multipla (MS).

- L-użu ta' tilqim ħaj attenwat jista' jgħorr ir-riskju ta' infezzjoni u għalhekk għandu jiġi evitat waqt it-trattament b'Ponvory u sa ġimġha wara t-twaqqif tat-trattament. Jekk ikun meħtieġ tilqim b'vaċċin attenwat, it-trattament b'Ponvory għandu jitwaqqaf b'mod temporanju minn ġimġha qabel sa 4 ġimġhat wara tilqima ppjanata.
- Evalwazzjoni oftalmika tal-fundus, li tinkludi l-makula, hija rakkomandata fil-pazjenti kollha:
  - Qabel il-bidu tat-trattament b'Ponvory.
  - Fi kwalunkwe żmien jekk il-pazjent jirrapporta kwalunkwe bidla fil-vista waqt li jkun fuq terapija b'Ponvory. It-terapija b'ponesimod m'għandiex tinbeda f'pazjenti b'edima makulari sakemm din tfieq. Il-pazjenti li jkollhom sintomi viżivi ta' edima makulari għandhom jiġu evalwati; jekk tiġi kkonfermata edima makulari, it-trattament b'Ponvory għandu jitwaqqaf. Wara l-fejqa ta' edima makulari, għandhom jitqiesu il-benefiċċji u r-riskji ta' Ponvory qabel mat-trattament jerga' jinbeda mill-ġdid.
  - Il-pazjenti bi storja ta' uveite jew diabetes mellitus għnadu jkollhom eżami regolari tal-fundus, li jinkludi l-makula, qabel il-bidu tat-trattament b'Ponvory, u għandu jkollhom evalwazzjonijiet ta' segwitu waqt li jkun qad jirċievu t-terapija.
- Ponvory huwa kontraindikata matul it-tqala u f'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva.
  - Riżultat negattiv ta' test tat-tqala għandu jkun disponibbli f'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal qabel il-bidu tat-trattament; l-ittestjar għat-tqala għandu jiġi ripetut f'intervalli xierqa matul it-trattament.
  - Qabel il-bidu tat-trattament b'Ponvory, nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandu jingħatalhom parir dwar ir-riskju serju possibbli għall-fetu matul it-trattament b'Ponvory, faċilitat mill-biljett li jfakkar lill-pazjent speċifiku għat-tqala.
  - Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Ponvory u għal mill-anqas ġimġha wara t-twaqqif tat-trattament.
  - It-trattament b'Ponvory għandu jitwaqqaf mill-anqas ġimġha qabel il-persuna tipprova tinqabad tqila.
  - L-attività tal-marda tista' tirritorna meta t-trattament b'Ponvory jitwaqqaf minħabba t-tqala jew minħabba li tkun qed tipprova tinqabad tqila.
  - Jekk mara tinqabad tqila waqt it-trattament, Ponvory għandu jitwaqqaf immedjatament. Għandu jingħata parir mediku dwar ir-riskju ta' effetti perikolużi għall-fetu assoċjati ma' trattament b'Ponvory u għandhom isiru eżamijiet ta' segwitu.
  - Ponvory m'għandux jintuża waqt it-treddiġh.
  - It-tobba huma mħeġġa jirreġistraw lill-pazjenti tqal fil-Monitoraġġ Imtejjeb tar-Riżultati tat-Tqala b'Ponvory (POEM, Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring), jew in-nisa tqal jistgħu jirreġistraw lilhom infushom.
- Jistgħu jseħħu ziediet fil-livelli tat-transaminases u l-bilirubin f'pazjenti li jkun qad jieħdu Ponvory. Qabel il-bidu tat-trattament, għandhom jiġu riveduti t-testijiet tal-funzjoni tal-fwied miksuba fl-aħħar 6 xhur. Pazjenti li jizviluppaw sintomi li jissuġġerixxu funzjoni ħażina tal-fwied matul it-trattament b'Ponvory għandhom jiġu mmonitorjati għal tossiċità fil-fwied, u t-trattament għandu jitwaqqaf jekk tiġi kkonfermata ħsara sinifikanti fil-fwied (eż., alanine aminotransferase [ALT] jkun aktar minn 3x l-oġġla limitu tan-normal (ULN) u l-bilirubin jaqbez 2xULN).
- Ponvory jista' jikkawża tnaqqis fil-funzjoni tal-pulmuni. Għandha ssir evalwazzjoni tal-funzjoni respiratorja permezz ta' spirometrija matul it-trattament b'Ponvory jekk dan ikun indikat b'mod kliniku.
- Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata b'mod regolari matul it-trattament b'Ponvory.

- Ġew irrappurtati aċċessjonijiet f'pazjenti trattati b'Ponvory. It-tobba għandhom ikunu viġilanti għal aċċessjonijiet, speċjalment f'dawk il-pazjenti li diġà jkollhom storja eżistenti ta' aċċessjonijiet jew storja ta' epilessija fil-familja.
- Kazijiet rari ta' sindrom ta' enċefalopatija prosterjuri riversibbli (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome) ġiet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu modulator tar-riċettur ta' S1P. Jekk pazjent ittrattat b'Ponvory jiżviluppa sinjali jew sintomi newroloġiċi jew psikjatriċi li jissuġġerixxu żieda fil-pressjoni ta' ġol-kranju, jew deterjorament newroloġiku aċċellerat, għandu jiġi skedat fil-pront eżami sħiħ fiżiku u newroloġiku, u għandha titqies. Is-sintomi ta' PRES is-soltu jkunu riversibbli iżda jistgħu jevolvu f'puplesija iskemika jew emorraġija ċerebrali. Dewmien fid-dijanjożi u t-trattament jistgħu iwasslu għal konsegwenzi newroloġiċi permanenti. Jekk jiġi suspettat PRES, it-trattament b'Ponvory għandu jitwaqqaf.

### Gwida għall-pazjent/għall-persuna li tiegħu hsiebu/ha

Il-gwida għall-pazjent/għall-persuna li tiegħu hsiebu/ha għandu jkun fiha l-messaġġi l-aktar importanti li ġejjin:

- X'inhu Ponvory u għalxiex jintuża.
- X'inhu l-isklerożi multipla.
- Il-pazjent għandu jaqra bir-reqqa l-fuljett ta' tagħrif qabel jibda' t-trattament u għandu jzommu f'każ li jkollu bżonn jirreferi għalih matul it-trattament.
- Il-pazjenti għandha ssirillhom ECG qabel jirċievu l-ewwel doża ta' Ponvory biex jiġi determinat jekk huwiex meħtieġ monitoraġġ tal-ewwel doża. ECG għandha ssir ukoll qabel il-bidu mill-ġdid tat-trattament meta jinqabzu 4 dozi konsekuttivi jew aktar.
- Meta jinbeda trattament b'Ponvory, il-pazjenti għandhom jużaw pakkett tal-bidu tat-trattament u għandhom isegwu l-iskeda ta' titrazzjoni ta' 14-il jum.
- Il-pazjenti għandhom jirrappurtaw immedjatament kwalunkwe sinjali u sintomi li jindikaw HR baxxa (eż., sturdament, vertigo, nawsja u palpitazzjonijiet) wara l-ewwel doża lill-persuna li tkun ordnat Ponvory.
- F'każ li jitwaqqaf it-trattament (jiġifieri jekk jinqabzu 4 dozi konsekuttivi jew aktar) il-pazjenti għandhom jikkuntattjaw lill-persuna li tkun ordnatu. Il-pazjenti m'għandhomx jibdew it-trattament mill-ġdid mingħajr ma jfittxu parir mingħand il-persuna li tkun ordnat Ponvory, minhabba li jistgħu jkunu jeħtieġu jibdew it-trattament mill-ġdid b'pakkett ġdid tal-bidu tat-trattament.
- Il-pazjenti għandhom ikollhom riżultat riċenti (ie, fi żmien 6 xhur jew wara t-twaqqif ta' terapija preċedenti) ta' test tad-demmi taċ-ċellluli tad-demmi qabel ma jirċievu l-ewwel doża tagħhom ta' Ponvory.
- Il-pazjenti li ma kinux infettati b'VZV (ġidri r-riħ) jew li ma kinux tlaqqmu qabel kontra VZV għandhom jiġu ttestjati u jekk ikun hemm bżonn issirillhom rakkomandazzjoni li jitlaqqmu tal-anqas 4 ġimgħat qabel jibdew it-trattament b'Ponvory.
- Il-pazjenti għandhom jirrappurtaw immedjatament kwalunkwe sinjali u sintomi ta' infezzjoni lil persuna li tkun ordnat Ponvory waqt it-trattament u sa ġimgħa wara l-aħħar doża ta' Ponvory.
- Il-vista tal-pazjenti għandha tiġi ċċekkjata qabel il-bidu tat-trattament; il-pazjenti għandhom jirrappurtaw immedjatament kwalunkwe sinjali u sintomi ta' indeboliment fil-vista lill-persuna li ordnat Ponvory matul it-trattament u sa ġimgħa wara li jispiċċa t-trattament.
- Ponvory m'għandux jintuża waqt it-tqala jew f'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva. Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom:
  - Jiġu infurmati minn min qed jordna Ponvory dwar ir-riskju tal-effetti perikolużi għall-fetu assoċjati mat-trattament kemm qabel il-bidu tat-trattament kif ukoll b'mod regolari wara dan.
  - Ikollhom riżultat negattiv tat-test tat-tqala qabel jibdew it-trattament b'Ponvory.
  - Jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament b'Ponvory u għal mill-anqas ġimgħa wara li jintemm it-trattament b'Ponvory. Il-pazjenti għandu jingħathom parir biex ikellmu lit-tabib tagħhom dwar metodi affidabbli ta' kontraċezzjoni.

- Jìgu nfirmati minn min qed jordna Ponvory li l-attività tal-marda tista' tirritorna meta t-trattament jitwaqqaf minhabba t-tqala jew meta jkunu qed jippruvaw jinqabdu tqal.
- Jirrapportaw immedjatement lill-persuna li ordnatu kwalunkwe tqala (intenzjonata jew mhux intenzjonata) li ssehh waqt trattament b'Ponvory jew sa gimgha wara li jintemm it-trattament b'Ponvory.
- Jwaqqfu t-trattament b'Ponvory immedjatement jekk huma jinqabdu tqal waqt it-trattament.
- Ma jużawx Ponvory waqt it-treddigh.

Irreferi għall-biljett li jfakkar il-pazjent speċifiku għat-tqala għal aktar informazzjoni u gwida marbuta mal-kontraċezzjoni, it-tqala, u t-treddigh.

- Għadhom isiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied qabel il-bidu tat-trattament; il-pazjenti għandhom jirrapportaw kwalunkwe sinjali u sintomi li jissuġġerixxu funzjoni hażina tal-fwied (eż., nawwsja, rimettar, uġigh fl-istonku, għeja, telf t'aptit, sfura fil-ġilda jew fl-abjad tal-għajnejn, awrina skura) lil persuna li tkun ordnatu.
- Il-pazjenti għandhom jirrapportaw immedjatement sunjali jew sintomi ta' problemi ġodda jew li jmorru għall-aġar bit-tehid tan-nifs (eż., qtugh ta' nifs) lil persuna li tkun ordnatu.
- Il-pessjoni għandha tiġi mmonitorjata b'mod regolari matul it-trattament b'Ponvory.
- Kanċers tal-ġilda ġew irrappurtati f'pazjenti trattati b'Ponvory. Il-pazjenti għandhom jillimitaw l-esponiment tagħhom għad-dawl tax-xemx u d-dawl UV, per eżempju billi jilbsu lbies protettiv u japplikaw b'mod regolari krema tax-xemx li jkun fiha fattur ta' protezzjoni għoli. Il-pazjenti għandhom jinfurmaw lil min ordnahom immedjatement jekk jizviluppaw boċċi fil-ġilda (eż boċċi jleqqu bħal perla), rqajja jew feriti li ma jfiqux fi ftit gimghat. Sintomi ta' kanċer tal-ġilda jistgħu jinkludu tkabbir mhux normali jew bidla fit-tessut tal-ġilda (eż., għazz mhux normali) b'bidla fil-kulur, il-forma u d-daqs maż-żmien.
- Il-pazjenti għandhom jinfurmaw lill-persuna li tkun ordnatulhom dwar storja ta' epilessija diġà eżistenti jew storja fil-familja ta' epilessija.
- Il-pazjenti għandhom jirrapportaw sinjali jew sintomi li jissuġġerixxu PRES (jiġifieri uġigh ta' ras severa f'daqqa, konfużjoni f'daqqa, telf tal-vista f'daqqa u bidliet oħra fil-vista, aċċessjoni) immedjatement lill-persuna li tkun ordnatu.

### **Biljett biex ifakkar lill-pazjent - speċifiku għat-tqala**

Il-biljett biex ifakkar lill-pazjent - speċifiku għat-tqala għal nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandu jkollu l-messaġġi importanti li ġejjin:

- Ponvory huwa kontraindikant waqt it-tqala u f'nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva.
- Il-persuni li jordawh se jagħtu pariri qabel il-bidu tat-trattament u b'mod regolari wara dan dwar l-effetti ta' Ponvory ta' ħsara għall-fetu u l-azzjonijiet meħtieġa biex jitnqqas dan ir-riskju.
- Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament b'Ponvory u għal mill-anqas gimgha wara li jintemm it-trattament. Il-pazjenti għandu jingħatalhom parir biex ikellmu lit-tabib tagħhom dwar metodi affidabbli ta' kontraċezzjoni.
- Għandu jsir test tat-tqala u r-riżultat negattiv għandu jiġi verifikat mill-persuna li qed tordna Ponvory qabel il-bidu tat-trattament. L-ittestjar għat-tqala għandu jiġi ripetut f'intervalli xierqa matul it-trattament.
- Jekk mara tinqabad tqila, tissuspetta li hija tqila, jew tiddeċiedi li trid tinqabad tqila, it-trattament b'Ponvory għandu jitwaqqaf immedjatement u għandu jittiehed parir mediku dawr ir-riskju ta' ħsara lill-fetu. Għandhom isiru eżamijiet ta' segwitu. Il-pazjenti għandhom jirrapportaw immedjatement lill-persuna li ordnatilhom il-medicina kwalunkwe tqala (intenzjonata jew mhux intenzjonata) li ssehh waqt it-trattament b'Ponvory jew sa gimgha wara li jintemm it-trattament b'Ponvory.
- Ponvory għandu jitwaqqaf tal-anqas gimgha qabel tipprowa tinqabad tqila.
- L-attività tal-marda tista' tirritorna meta t-trattament b'Ponvory jitwaqqaf minhabba t-tqala jew jekk tkun qed tipprowa tinqabad tqila.
- Nisa esposti għal Ponvory matul it-tqala huma nkoragguti jingħaqdu fil-Monitoraġġ Imtejjeb tar-Riżultati tat-Tqala b'Ponvory (POEM, Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring) li jimmonitorja r-riżultati tat-tqala.



- Ponvory m'ghandux jintuża waqt it-treddigh.

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

### **KARTUNA TAL-PAKKETT TAL-BIDU TAT-TRATTAMENT**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ponvory 2 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 3 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 4 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 5 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 6 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 7 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 8 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 9 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 10 mg pilloli miksija b'rita  
ponesimod

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita ta' 2 mg fiha 2 mg ta' ponesimod

Kull pillola miksija b'rita ta' 3 mg fiha 3 mg ta' ponesimod

Kull pillola miksija b'rita ta' 4 mg fiha 4 mg ta' ponesimod

Kull pillola miksija b'rita ta' 5 mg fiha 5 mg ta' ponesimod

Kull pillola miksija b'rita ta' 6 mg fiha 6 mg ta' ponesimod

Kull pillola miksija b'rita ta' 7 mg fiha 7 mg ta' ponesimod

Kull pillola miksija b'rita ta' 8 mg fiha 8 mg ta' ponesimod

Kull pillola miksija b'rita ta' 9 mg fiha 9 mg ta' ponesimod jew

Kull pillola miksija b'rita ta' 10 mg fiha 10 mg ta' ponesimod

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

Pakkett tal-bidu tat-trattament

14-il pillola miksija b'rita

Kull pakkett ta' 14-il pillola miksija b'rita għal skeda ta' trattament ta' ġimagħtejn fih:

2 pilloli miksija b'rita ta' Ponvory 2 mg

2 pilloli miksija b'rita ta' Ponvory 3 mg

2 pilloli miksija b'rita ta' Ponvory 4 mg  
1 pillola miksija b'rita ta' Ponvory 5 mg  
1 pillola miksija b'rita ta' Ponvory 6 mg  
1 pillola miksija b'rita ta' Ponvory 7 mg  
1 pillola miksija b'rita ta' Ponvory 8 mg  
1 pillola miksija b'rita ta' Ponvory 9 mg  
3 pilloli miksija b'rita ta' Ponvory 10 mg

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal użu mill-ħalq.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1550/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

### **KARTIERA TA' BARRA PAKKETT TAL-BIDU TAT-TRATTAMENT**

#### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ponvory 2 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 3 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 4 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 5 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 6 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 7 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 8 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 9 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 10 mg pilloli miksija b'rita  
ponesimod

#### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

#### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

#### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

Pakkett tal-bidu tat-trattament

Kull pakkett ta' 14-il pillola miksija b'rita għal skeda ta' trattament ta' gimagħtejn fih:

2 pilloli miksija b'rita ta' Ponvory 2 mg  
2 pilloli miksija b'rita ta' Ponvory 3 mg  
2 pilloli miksija b'rita ta' Ponvory 4 mg  
1 pillola miksija b'rita ta' Ponvory 5 mg  
1 pillola miksija b'rita ta' Ponvory 6 mg  
1 pillola miksija b'rita ta' Ponvory 7 mg  
1 pillola miksija b'rita ta' Ponvory 8 mg  
1 pillola miksija b'rita ta' Ponvory 9 mg  
3 pilloli miksija b'rita ta' Ponvory 10 mg

#### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

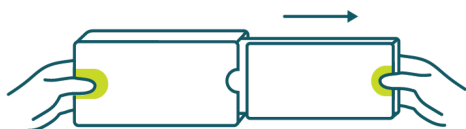
Għal użu mill-halq.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

(1) Aghfas u zomm



(2) Iġbed 'il barra



**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1550/001



**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**KARTIERA TA' ĠEWWA PAKKETT TAL-BIDU TAT-TRATTAMENT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ponvory 2 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 3 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 4 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 5 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 6 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 7 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 8 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 9 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 10 mg pilloli miksija b'rita  
ponesimod

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

Ħu pillola waħda kuljum

Iftah



Itwi biex tagħlaq



Data tal-bidu

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

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA PAKKETT TAL-BIDU TAT-TRATTAMENT (3 folji ssiġillati ġol-kartiera ta' ġewwa)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ponvory 2 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 3 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 4 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 5 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 6 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 7 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 8 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 9 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 10 mg pilloli miksija b'rita  
ponesimod

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA 20 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ponvory 20 mg pilloli miksija b'rita  
ponesimod

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' ponesimod.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal użu mill-ħalq.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1550/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ponvory 20 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTIERA TA' BARRA 20 mg**

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ponvory 20 mg pilloli miksija b'rita  
ponesimod

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' ponesimod.

### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

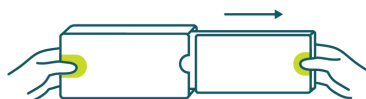
Għal użu mill-ħalq.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

(1) Aghfas u żomm



(2) Iġbed 'il barra



### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1550/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Ponvory 20 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**KARTIERA TA' ĠEWWA 20 mg**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ponvory 20 mg pilloli miksija b'rita  
ponesimod

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

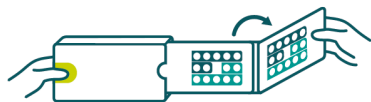
**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

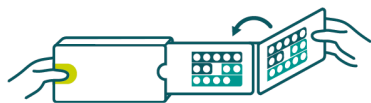
**5. OHRAJN**

Ħu pillola wahda kuljum

Iftah



Itwi biex tagħlaq



Data tal-bidu

ĠIMGĦA 1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

ĠIMGĦA 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

ĠIMGĦA 3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

ĠIMGĦA 4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA 20 mg (2 Folji ssiġillati fil-kartiera ta' ġewwa)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ponvory 20 mg pilloli miksija b'rita  
ponesimod

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA 20 mg PAKKETT MULTIPLU (BIL-KAXXA L-BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ponvory 20 mg pilloli miksija b'rita  
ponesimod

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' ponesimod.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

Pakkett multiplu: 84 (3 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għal użu mill-ħalq.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1550/003      84 pillola (3 pakketti ta' 28)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ponvory 20 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

## TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

**KARTIERA TA' BARRA 20 mg PAKKETT MULTIPLU (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)**

### 1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ponvory 20 mg pilloli miksija b'rita  
ponesimod

### 2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg ta' ponesimod.

### 3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

### 4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu. M'għandux jinbiegħ separatament.

### 5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu mill-ħalq.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

(1) Aghfas u zomm



(2) Iġbed 'il barra



### 6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1550/003      84 pillola (3 pakketti ta' 28)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Ponvory 20 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**KARTIERA TA' ĠEWWA 20 mg PAKKETT MULTIPLU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ponvory 20 mg pilloli miksija b'rita  
ponesimod

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

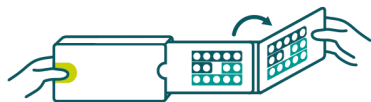
**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

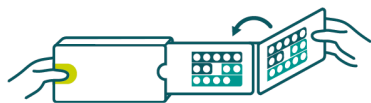
**5. OHRAJN**

Ħu pillola wahda kuljum

Iftah



Itwi biex tagħlaq



Data tal-bidu

ĠIMGĦA 1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

ĠIMGĦA 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

ĠIMGĦA 3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

ĠIMGĦA 4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA 20 mg (2 Folji ssiġillati fil-kartiera ta' ġewwa) PAKKETT MULTIPLU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ponvory 20 mg pilloli miksija b'rita  
ponesimod

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Ponvory 2 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 3 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 4 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 5 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 6 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 7 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 8 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 9 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 10 mg pilloli miksija b'rita  
Ponvory 20 mg pilloli miksija b'rita  
ponesimod

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Ponvory u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ponvory
3. Kif għandek tiehu Ponvory
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Ponvory
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### 1. X'inhu Ponvory u għalxiex jintuża

#### X'inhu Ponvory

Ponvory fih is-sustanza attiva ponesimod. Ponesimod jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejha modulaturi tar-riċettur ta' sphingosine-1-phosphate (S1P).

#### Għalxiex jintuża Ponvory

Ponvory jintuża biex jitratta adulti b'forom tal-isklerozi multipla li jirkadu (RMS, relapsing forms of multiple sclerosis) b'marda attiv. Marda attiva f'RMS huwa meta jkun hemm rikaduti jew meta r-riżultati tal-MRI (immaġini ta' reżonanza manjetika) juru sinjali ta' infjammazzjoni.

#### X'inhil-isklerozi multipla

L-isklerozi multipla (MS, multiple sclerosis) taffettwa n-nervituri fil-moħħ u fis-sinsla (is-sistema nervuża ċentrali).

F'MS, is-sistema immuni (waħda mis-sistemi prinċipali ta' difiża tal-ġisem) ma taħdimx kif suppost. Is-sistema immuni tattakka kisja protettiva taċ-ċelluli tan-nerv imsejha kisja tal-majelin – dan jikkawża infjammazzjoni. Din id-dizintegrazzjoni tal-kisja tal-majelin (msejha demajelinazzjoni) twaqqaf lin-nervituri milli jaħdmu kif suppost.

Is-sintomi ta' MS jiddependu fuq liema parti tal-moħħ u tas-sinsla jkunu affettwati. Dawn jistgħu jinkludu problemi bil-mixi u bil-bilanċ, dgħufija, titrix, vista doppja u vista mċajpra, koordinazzjoni batuta u problemi bil-bużżieqa tal-awrina.

Sintomi ta' rikaduta jistgħu jgħibu kompletament meta r-rikaduta tgħaddi – iżda xi problemi jistgħu jippersistu.

### **Kif jaħdem Ponvory**

Ponvory jnaqqas il-limfoċiti li jiċċirkulaw, li huma ċelluli bojod tad-demmm involuti fis-sistema immuni. Huwa jagħmel dan billi jzommmhom fl-organi limfojdi (l-għoqiedi tal-limfa). Dan ifisser li jkunu disponibbli inqas limfoċiti biex jattakkaw il-kisja tal-majelin madwar in-nervituri fil-moħħ u s-sinsla.

It-tnaqqis fil-ħsara lin-nervituri f'pazjenti b'MS inaqqas in-numru tal-attakki (rikaduti) u jnaqqas ir-rata li biha l-marda tmur għall-aġħar.

## **2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Ponvory**

### **Tiħux Ponvory jekk**

- inti allergiku/a għal ponesimod jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- il-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek qallek li inti għandek sistema immuni mdgħajfa ħafna
- inti tak attakk tal-qalb, kellek ugiġħ fis-sider imsejjaħ angina mhux stabbli, tatek puplesija jew puplesija ħafifa (attakk iskemiku temporanju, TIA), jew ċerti tipi ta' insuffiċjenza tal-qalb f'dawn l-aħħar 6 xhur
- jekk għandek ċerti tipi ta' imblokk tal-qalb (traċċa mhux normali tal-qalb fuq l-ECG (elettrokardjogramma), is-soltu ma' taħbit tal-qalb bil-mod) jew taħbit irregolari tal-qalb jew taħbit tal-qalb mhux normali (aritmija), ħlief jekk inti għandek pacemaker.
- inti għandek infezzjoni attiva severa u infezzjoni attiva kronika
- inti għandek kanċer attiv
- inti għandek problemi moderati jew severi fil-fwied
- inti tqila jew mara f'età li jista' jkollha t-fal li mhix qed tuża kontraċezzjoni effettiva.

Jekk m'intix ċert/a jekk inti għandek xi waħda minn dawn tapplika għalik, kellek lit-tabib tiegħek qabel tieħu Ponvory.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Ponvory jekk:

- inti għandek taħbit tal-qalb irregolari jew mhux normali jew bil-mod
- qatt għaddietek puplesija jew kellek mard ieħor marbut mal-arterji u l-vini tal-moħħ
- inti qatt intilft minn sensik jew tak ħass ħażin (sinkope)
- inti għandek id-deni jew infezzjoni
- inti għandek sistema immuni li ma taħdimx sewwa minħabba marda jew it-teħid ta' mediċini li jdgħajfu s-sistema immuni tiegħek.
- inti qatt ma' kellek ġidri r-riħ (varicella) jew qatt ma ġejt imlaqqam/ma kontra l-ġidri r-riħ. It-tabib tiegħek jista' jagħmel test tad-demmm għall-virus tal-ġidri r-riħ. Jista' jkolluk bżonn tieħu l-kors kollu ta' tilqim kontra l-ġidri r-riħ imbagħad tistenna xahar qabel tibda tieħu Ponvory.
- inti għandek problemi bit-teħid tan-nifs (bħal mard respiratorju sever, fibrozi fil-pulmuni jew mard kroniku ostruttiv tal-pulmun)
- inti għandek problemi fil-fwied
- inti għandek id-dijabete. Iċ-ċans li tiżviluppa edima makulari (ara taħt) huwa akbar f'pazjenti bid-dijabete.
- jekk għandek problemi f'għajnejk – speċjalment infjammazzjoni tal-għajnejk imsejja uveite
- jekk inti għandek pressjoni għolja.

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk m'intix ċert/a), kellek lit-tabib tiegħek qabel tieħu Ponvory.

**Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin waqt li tkun qed tieħu Ponvory:

Rata baxxa ta' taħbit tal-qalb (bradikardija jew bradiarritmija)

Ponvory jista' jibaxxi r-rata ta' taħbit tal-qalb tiegħek – speċjalment wara li inti tieħu l-ewwel doża. Għandu jsirlekk elettrokardjogramm (ECG, biex jiċċekja l-attività elettrika ta' qalbek) qabel ma inti tieħu l-ewwel doża ta' Ponvory jew qabel inti terġa' tibda Ponvory mill-ġdid wara waqfa temporanja fit-trattament.

- Jekk inti qiegħed f'riskju akbar ta' effetti sekondarji minhabba r-rata mnaqqsa ta' taħbit tal-qalb, it-tabib tiegħek jista' jimmonitorjalek ir-rata tal-qalb u l-pressjoni għal mill-anqas 4 sigħat wara li inti tieħu l-ewwel doża ta' Ponvory.
- Inti se jittehidlek ukoll ECG fl-aħħar tal-4 sigħat. Jekk ikun għad għandek rata ta' taħbit tal-qalb baxxa hafna jew jekk ir-rata tkun qed tonqos, jista' jkollok bżonn tiġi mmonitorjat sakemm dawn jgħaddu.

Infezzjonijiet

Ponvory jista' jżidlek ir-riskju ta' infezzjonijiet serji li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. Ponvory ibaxxi in-numru ta' limfoċiti fid-demm tiegħek. Dawn iċ-ċelluli jiġġieldu l-infezzjonijiet. In-numru tagħhom ġenerlament jirritorna għan-normal fi żmien ġimgħa minn meta twaqqaf it-trattament. It-tabib tiegħek għandu jirrevedi test riċenti tad-demm taċ-ċelluli tad-demm tiegħek qabel ma inti tibda tieħu Ponvory.

Ċempel lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi ta' infezzjoni waqt it-trattament b' Ponvory jew ġimgħa wara l-aħħar doża ta' Ponvory:

- deni
- għejja
- uġiġh fil-ġisem
- tkexkix ta' bard
- nawsja
- rimettar
- uġiġh ta' ras bid-deni, ebusija fl-għonq, sensitività għad-dawl, nawsja u konfużjoni (dawn jistgħu jkunu sintomi ta' meningite, infezzjoni tal-inforra madwar il-moħħ u s-sinsla).

Edima makulari

Ponvory jista' jikkawża problema bil-vista msejha edima makulari (akkumulazzjoni ta' fluwidu fuq wara tal-għajn (retina) li jista' jikkawża bidliet fil-vista inkluż telf tad-dawl).

Is-sintomi ta' edima makulari jistgħu jkunu simili għal sintomi fil-vista ta' attakk ta' MS (imsejha nevrite ottika). Fi stat bikri, jista' ma jkun hemm l-ebda sintomi. Aċċeta ruhek li tgħid lit-tabib tiegħek dwar kwalunkwe sintomi fil-vista tiegħek. Jekk isseħħ edima makulari, is-soltu din tibda fl-ewwel 6 xhur ta' wara li inti tibda tieħu Ponvory.

It-tabib tiegħek għandu jiċċekja l-vista tiegħek qabel ma inti tibda tieħu Ponvory u wkoll fi kwalunkwe żmien meta tinnota bidliet fil-vista matul it-trattament. Ir-riskju li jkollok edima makulari jikber jekk inti jkollok id-dijabete jew jekk kellek infjammazzjoni fl-għajn imsejha uveite.

Ċempel lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti jkollok xi wieħed minn dawn li ġejjin:

- ċpar jew dellijiet fiċ-ċentru tal-vista
- post fejn ma tarax minnu fiċ-ċentru tal-vista
- sensitività għad-dawl

- vista ikkulutrita b'mod mhux tas-soltu (sfumata).

### Problemi fil-fwied

Ponvory jista' jikkawza problemi fil-fwied. It-tabib tieghek għandu jgħammillek testijiet tad-demmm biex jiċċekkja jekk il-funzjoni tal-fwied qabel ma inti tibda tiegħu Ponvory.

Ċempel lit-tabib tieghek minnufih jekk inti għandek xi wieħed minn dawn is-sintomi ta' problemi tal-fwied li ġejjin:

- nawsjja
- rimettar
- uġiġh fl-istonku
- għeja
- telf loss of appetite
- il-ġilda tieghek jew l-abjad t'għajnek isiru sofor
- awrina skura.

### Żieda fil-pressjoni tad-demmm

Minhabba li Ponvory jista' jżid il-pressjoni, it-tabib tieghek għandu jiċċekkja jekk il-pressjoni b'mod regolari matul it-trattament b'Ponvory.

### Esponiment għax-xemx u protezzjoni kontra x-xemx

Minhabba li Ponvory jista' jżid ir-riksju ta' kanċer tal-ġilda, inti għandek tillimita l-esponiment tieghek għad-dawl tax-xemx u dawl UV (ultravjola) billi:

- tilbes ilbies protettiv
- tapplika b'mod regolari krema biex tħarsok mix-xemx b'fattur ta' protezzjoni għoli kontra x-xemx.

### Problemi bin-nifs

Xi persuni li jieħdu Ponvory jkollhom qtugħ ta' nifs. Ċempel lit-tabib tieghek minnufih jekk inti jkollok problemi godda jew li jmorru għall-aġħar bit-teħid tan-nifs.

### Arterji u vini minfuħa jew jidjiequ fil-moħħ

Kundizzjoni msejja PRES (sindrom ta' enċefaloptija posterjuri riversibbli) ġrat b'medicini li jahdmu b'mod simili għal Ponvory. Is-sintomi ta' PRES ġeneralment jittjiebu meta inti tieqaf tiegħu Ponvory. Madankollu, jekk ma jġiġix trattat, jista' jwassel għal puplesija.

Ċempel lit-tabib tieghek minnufih jekk inti jkollok xi wieħed mis-sintomi li ġejjin:

- uġiġh ta' ras qawwi f'daqqa
- konfuzjoni f'daqqa
- telf ta' vista f'daqqa jew bidliet oħra fil-vista tieghek
- aċċessjoni.

### Sintomi tal-isklerozi multipla jmorru għall-aġħar wara li twaqqaf Ponvory

Meta Ponvory jitwaqqaf, is-sintomi ta' MS jistgħu jirritornaw. Huma jistgħu jkunu aġħar meta mqabbla ma' qabel jew waqt it-trattament. Dejjem għandek tkellem lit-tabib tieghek qabel tieqaf tiegħu Ponvory. Għid lit-tabib tieghek jekk inti jkollok sintomi ta' MS li jmorru għall-aġħar wara li twaqqaf Ponvory.

## **Tfal u adolexxenti**

Ponvory ma ġiex studjat fi tfal u adolexxenti għalhekk mhuwiex irrakkomandat biex jintuża fi tfal u adolexxenti b'età inqas minn 18-il sena.

## **Mediċini oħra u Ponvory**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti qed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra inkluż mediċini b'riċetta, mediċini mingħajr riċetta, vitamini u supplimenti magħmula mill-ħxejjex. B'mod speċjali għid lit-tabib tiegħek jekk inti tieħu:

- mediċini biex jikkontrollaw ir-ritmu tal-qalb tiegħek (antiarritmici), il-pessjoni tad-demem (antiipertensivi), jew it-taħbit tal-qalb (bħal imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju jew imblokkaturi tar-riċetturi beta li jistgħu inaqqsu r-rata ta' taħbit tal-qalb).
- mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek, minhabba effett addittiv possibbli fuq is-sistema immuni.

## **Tilqim u Ponvory**

Għid lit-tabib tiegħek jekk dan l-aħħar inti haċt xi tilqim jew jekk inti qed tippjana li tirċievi tilqim. Inti għandek tevita tirċievi tilqim ħaj matul it-trattament b'Ponvory. Jekk inti tirċievi tilqima ħajja, inti tista' tieħu l-infezzjoni li t-tilqima kienet intenzjonata li tevita. Ponvory għandu jitwaqqaf ġimgħa qabel u għal 4 ġimgħat wara li tirċievi tilqima ħajja. Barra dan, tilqim ieħor jista' ma jaħdimx tajjeb meta jingħata matul it-trattament b'Ponvory.

## **Tqala, kontraċezzjoni u treddigh**

Jekk inti tqila jew qed tredda' taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, staqsi lit-tabib għal parir qabel tieħu din il-mediċina.

### Tqala

- Tużax Ponvory matul it-tqala. Jekk Ponvory jintuża matul it-tqala ikun hemm riskju ta' ħsara lit-tarbija mhux imwielda tiegħek.
- Tużax jekk inti tkun qed tippjona tinqabad tqila jew jekk inti mara li tista tinqabad tqila u m'intix tuża kontraċezzjoni effettiva.

### Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fin-nisa

Jekk inti mara f'età li jista' jkollok it-tfal:

- It-tabib tiegħek se jinfurmak dwar ir-riskju ta' ħsara għat-tarbija mhux imwielda tiegħek qabel inti tibda t-trattament b'Ponvory u inti għandu jsirlekk test tat-tqala biex tiċċekkja li m'intix tqila.
- Inti għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li tkun qed tieħu Ponvory u għal ġimgħa wara li inti tieqaf tieħdu.

Kellem lit-tabib tiegħek dwar metodi affidabbli ta' kontraċezzjoni.

Jekk tinqabad tqila waqt li tkun qed tieħu Ponvory, ieqaf ħu Ponvory u għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk inti tinqabad tqila fi żmien ġimgħa minn meta inti tieqaf tieħu Ponvory, kellem lit-tabib tiegħek.

### Treddigh

Inti m'għandekx tredda' waqt li inti tkun qed tieħu Ponvory. Dan sabiex tevita r-riskju ta' effetti sekondarji għat-tarbija minhabba li Ponvory jista' jgħaddi ġol-ħalib tas-sider.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Ponvory mhuwiex mistenni li jkollu influwenza fuq il-ħila biex inti ssuq u thaddem magni.

## **Ponvory fih lactose**

Ponvory fih lactose li huwa tip ta' zokkor. Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

### **Ponvory fih sodium**

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jgifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

### **3. Kif ghandek tiehu Ponvory**

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib tieghek. Iccekka mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

#### **Kif ghandek tiehdu**

- Dejjem ghandek tiehu Ponvory ezatt kif qallek it-tabib tieghek. Tibdilx id-doza tieghek u tiqafx tiehu Ponvory hlief jekk it-tabib tieghek jghidlek taghmel dan.
- **Hu pillola wahda kuljum.** Biex tiftakar tiehu l-medicina inti ghandek tohodha fl-istess hin kuljum.
- Hudha mal-ikel jew minghajr ikel.

#### **Pakkett tal-bidu tat-trattament (14-il jum)**

- Ibda t-trattament tieghek b'Ponvory **biss** bl-użu tal-pakkett tal-bidu tat-trattament, li bih id-doza tieghek tizdied bil-mod il-mod fuq perjodu ta' 14-il jum. L-iskop tal-perjodu ta' zieda bil-mod huwa biex inaqas kwalunkwe effetti sekondarji minhabba li titbaxxa r-rata ta' tahbit tal-qalb fil-bidu tat-trattament.
- Ikteb id-data ta' meta tibda tiehu l-medicina hdejn jum 1 fuq il-pakkett tal-bidu tat-trattament b' Ponvory.
- Segwi din l-iskeda ta' trattament ta' 14-il jum.

<b>Jum tal-pakkett tal-bidu tat-trattament</b>	<b>Doza kuljum</b>
Jum 1	2 mg
Jum 2	2 mg
Jum 3	3 mg
Jum 4	3 mg
Jum 5	4 mg
Jum 6	4 mg
Jum 7	5 mg
Jum 8	6 mg
Jum 9	7 mg
Jum 10	8 mg
Jum 11	9 mg
Jum 12	10 mg
Jum 13	10 mg
Jum 14	10 mg

#### **Doza ta' manteniment**

- **Wara** li tispiccha tiehu l-pilloli tal-pakkett tal-bidu tat-trattament, kompli t-trattament bl-użu tad-doza ta' manteniment ta' 20 mg.
- Ikteb id-data ta' meta tibda tiehu d-doza ta' manteniment ta' 20 mg, hdejn gimgha 1 tal-pakkett tal-folja ta' Ponvory 20 mg.

#### **Jekk tiehu Ponvory aktar milli support**

Jekk tkun hadt Ponvory aktar milli support, cempel lit-tabib tieghek minnufih jew mur l-isptar minnufih. Hu l-pakkett tal-medicina u dan il-fuljett ta' taghrif mieghek.

#### **Jekk tinsa tiehu Ponvory**

Tihux doza doppja biex tpatti ghal pillola li tkun insejt tiehu.

- Jekk ma tiħux sa 3 pilloli ta' Ponvory wara xulxin waqt li tkun qed tieħu l-pakkett tal-bidu tat-trattament jew id-doħa ta' manteniment, inti tista tkompli t-trattament billi tieħu **l-ewwel** doħa li tkun qbiħt. Hu pillola **1** malli tiftakar, imbagħad hu pillola waħda kuljum biex tkompli bil-pakkett tal-bidu tat-trattament jew bid-doħa ta' manteniment kif ippjanat.
- Jekk ma tiħux 4 pilloli jew aktar ta' Ponvory wara xulxin, waqt li tkun qed tieħu l-pakkett tal-bidu tat-trattament jew id-doħa ta' manteniment, inti jkollok bżonn tibda t-trattament b'pakkett did tal-bidu tat-trattament ta' 14-il jum. Ċempel lit-tabib tiegħek minnufih jekk taqbeħ 4 doħi jew aktar ta' Ponvory.

Nizzel id-data ta' meta tibda tieħu l-mediċina sabiex tkun taf jekk taqbeħ 4 doħi jew aktar wara xulxin.

#### **Tiqafx tieħu Ponvory mingħajr mal-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek.**

Tergax tibda Ponvory wara li tkun waqqaftu għal 4 ijiem wara xulxin jew aktar mingħajr ma tfittex parir mingħand it-tabib tiegħek. Inti se jkollok bżonn tibda t-trattament tiegħek b'pakkett ġdid tal-bidu tat-trattament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-sipizjar tiegħek.

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawħa effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

##### Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu jew jistgħu jsiru **serji**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament jekk tinnota xi effetti sekondarji elenkati taħt minhabba li jisgħu jkunu sinjali ta' effetti serji:

##### **Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- bronkite
- influwenza
- infezzjoni virali fl-immieher, fil-gerżuma jew fis-sider (infezzjoni fl-apparat respiratorju)
- infezzjoni virali
- infezzjoni bil-virus tal-herpes zoster (ħruq ta' Sant'Antnin)
- infezzjoni fil-pulmun (pulmonite)
- sensazzjoni li kollox qed idur bik (vertiġini)
- deni
- akkumulu ta' fluwidu fuq wara tal-għajn (retina) li jista' jikkawħa bidliet fil-vista, li jinkludi telf tad-dawl (edima makulari)
- aċċessjonijiet

##### **Mhux komuni** (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 100)

- taħbit tal-qalb bil-mod (bradikardija)

##### Effetti sekondarji oħra

##### **Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- infezzjoni fl-immieher, fis-sinusus jew fil-gerżuma (nażofaringite, infezzjoni fl-apparat tan-nifs)
- zieda fil-livell tal-enzimi tal-fwied fid-demm (sinjal ta' problemi fil-fwied)
- numri baxxi ta' ċelluli bojod fid-demm, imsejħa limfoċiti (limfopenija)

##### **Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- pressjoni għolja (ipertensjoni)
- uġiġħ fid-dahar
- thossok għajjen/a hafna (gheja)



- thoddok stordut/a
- ikollok qtugh ta' nifs (dispnea)
- livell għoli ta' kolesterol fid-demm (iperkolesterolemija)
- ugiġh fil-ġogi (artralġja)
- driegħ jew ugiġh fis-sieq
- depressjoni
- diffikultà bl-irqad (insomnija)
- sogħla
- imnieher jieklok, inixxi jew misdud (rinite), gerżuma infettat jew irritata (faringite, laringite), infezzjoni fis-sinus (sinożite)
- thossok anzjuż/a (ansjetà)
- tnaqqis fil-hass jew sensitività, speċjalment fil-ġilda (ipoestesija)
- zieda fil-livell ta' proteina fid-demm li tista' tindika infezzjoni jew infjammazzjoni (zieda fil-proteina C reattiva)
- thossok bi nġhas (ħedla tan-nġhas)
- indiġestjoni (dispepsja)
- idejn, għekiesi jew saqajn minfuħa (edima periferali)
- emigranja
- liwja fil-ligament
- skumdità fis-sider

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- livell għoli ta' potassium fid-demm (iperkalimja)
- ġog minfuħ
- ħalq xott

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fulett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## **5. Kif taħzen Ponvory**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-fojl tal-istrixxa wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott mediċinali ma jeħtieġ l-ebda kondizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadex tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Ponvory**

- Is-sustanza attiva hi ponesimod
- L-eċċipjenti l-oħra huma:

### Qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium, lactose monohydrate (ara “Ponvory fih lactose”), magnesium stearate, microcrystalline cellulose, Povidone K30, silica colloidal anhydrous u sodium laurilsulfate.

### Kisja tal-pillola

Hypromellose 2910, lactose monohydrate, Macrogol 3350, titanium dioxide u triacetin.

*Ponvory 3 mg pilloli miksija b’rita*

Iron oxide aħmar (E172) u iron oxide isfar (E172)

*Ponvory 4 mg pilloli miksija b’rita*

Iron oxide aħmar (E172) u iron oxide iswed (E172)

*Ponvory 5 mg pilloli miksija b’rita*

Iron oxide iswed (E172) u iron oxide isfar (E172)

*Ponvory 7 mg pilloli miksija b’rita*

Iron oxide aħmar (E172) u iron oxide isfar (E172)

*Ponvory 8 mg pilloli miksija b’rita*

Iron oxide aħmar (E172) u iron oxide iswed (E172)

*Ponvory 9 mg pilloli miksija b’rita*

Iron oxide aħmar (E172) u iron oxide iswed (E172), iron oxide isfar (E172)

*Ponvory 10 mg pilloli miksija b’rita*

Iron oxide aħmar (E172) u iron oxide isfar (E172)

*Ponvory 20 mg pilloli miksija b’rita*

Iron oxide isfar (E172)

### **Kif jidher Ponvory u l-kontenuri tal-pakkett**

Ponvory 2 mg pilloli miksija b’rita huma bojod, tondi, konvessi miż-żewġ naħat, miksija b’rita, b’dijametru ta’ 5 mm bi “2” fuq naħa waħda u arkata fuq in-naħa l-oħra.

Ponvory 3 mg pilloli miksija b’rita huma ħomor, tondi, konvessi miż-żewġ naħat, miksija b’rita, b’dijametru ta’ 5 mm bi “3” fuq naħa waħda u arkata fuq in-naħa l-oħra

Ponvory 4 mg pilloli miksija b’rita huma vjola, tondi, konvessi miż-żewġ naħat, miksija b’rita, b’dijametru ta’ 5 mm b’“4” fuq naħa waħda u arkata fuq in-naħa l-oħra

Ponvory 5 mg pilloli miksija b’rita huma ħodor, tondi, konvessi miż-żewġ naħat, miksija b’rita, b’dijametru ta’ 8.6 mm b’“5” fuq naħa waħda u arkata u “A” fuq in-naħa l-oħra

Ponvory 6 mg pilloli miksija b’rita huma bojod, tondi, konvessi miż-żewġ naħat, miksija b’rita, b’dijametru ta’ 8.6 mm b’“6” fuq naħa waħda u arkata u “A” fuq in-naħa l-oħra

Ponvory 7 mg pilloli miksija b’rita huma ħomor, tondi, konvessi miż-żewġ naħat, miksija b’rita, b’dijametru ta’ 8.6 mm b’“7” fuq naħa waħda u arkata u “A” fuq in-naħa l-oħra

Ponvory 8 mg pilloli miksija b’rita huma vjola, tondi, konvessi miż-żewġ naħat, miksija b’rita, b’dijametru ta’ 8.6 mm b’“8” fuq naħa waħda u arkata u “A” fuq in-naħa l-oħra.

Ponvory 9 mg pilloli miksija b’rita huma kannella, tondi, konvessi miż-żewġ naħat, miksija b’rita, b’dijametru ta’ 8.6 mm b’“9” fuq naħa waħda u arkata u “A” fuq in-naħa l-oħra.

Ponvory 10 mg pilloli miksija b'rita huma orangjo, tondi, konvessi miż-żewġ naħat, miksija b'rita, b'dijametru ta' 8.6 mm b'"10" fuq naħa waħda u arkata u "A" fuq in-naħa l-oħra.

Ponvory 20 mg pilloli miksija b'rita saofor, tondi, konvessi miż-żewġ naħat, miksija b'rita, b'dijametru ta' 8.6 mm bi "20" fuq naħa waħda u arkata u "A" fuq in-naħa l-oħra.

Pakkett tal-bidu tat-trattament ta' Ponvory (forma ta' kartiera)

Kull pakkett folja ta' 14-il pillola miksija b'rita għal skeda ta' trattament ta' ġimagħtejn fih:

2 pilloli miksija b'rita ta' 2 mg  
2 pilloli miksija b'rita ta' 3 mg  
2 pilloli miksija b'rita ta' 4 mg  
1 pillola miksija b'rita ta' 5 mg  
1 pillola miksija b'rita ta' 6 mg  
1 pillola miksija b'rita ta' 7 mg  
1 pillola miksija b'rita ta' 8 mg  
1 pillola miksija b'rita ta' 9 mg  
3 pilloli miksija b'rita ta' 10 mg

Ponvory 20 mg pilloli miksija b'rita (pakkett ta' manteniment) (forma ta' kartiera)

Il-pakkett fih 28 pillola miksija b'rita għal skeda ta' trattament ta' 4 ġimgħat jew ġo pakkett multiplu li fih 84 (3 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita għal skeda ta' trattament ta' 12-il ġimgħa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq fil-pajjiż tiegħek.

#### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

#### **Manifattur**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**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

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {xahar SSSS}.**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.