

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ponvory 2 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2 mg ponesimodu

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 23 mg laktózy.

Ponvory 3 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 3 mg ponesimodu

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 22 mg laktózy.

Ponvory 4 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 4 mg ponesimodu

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 21 mg laktózy.

Ponvory 5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5 mg ponesimodu

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 118 mg laktózy.

Ponvory 6 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 6 mg ponesimodu

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 117 mg laktózy.

Ponvory 7 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 7 mg ponesimodu

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 117 mg laktózy.

Ponvory 8 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 8 mg ponesimodu

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 116 mg laktózy.

Ponvory 9 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 9 mg ponesimodu

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 115 mg laktózy.

Ponvory 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg ponesimodu

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 114 mg laktózy.

Ponvory 20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg ponesimodu

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 104 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Ponvory 2 mg potahované tablety

Bílá, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 5 mm s “2” na jedné straně a obloukem na druhé straně.

Ponvory 3 mg potahované tablety

Červená, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 5 mm s “3” na jedné straně a obloukem na druhé straně.

Ponvory 4 mg potahované tablety

Nachová, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 5 mm s “4” na jedné straně a obloukem na druhé straně.

Ponvory 5 mg potahované tablety

Zelená, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 8,6 mm s “5” na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

Ponvory 6 mg potahované tablety

Bílá, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 8,6 mm s “6” na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

Ponvory 7 mg potahované tablety

Červená, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 8,6 mm s “7” na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

Ponvory 8 mg potahované tablety

Nachová, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 8,6 mm s “8” na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

Ponvory 9 mg potahované tablety

Hnědá, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 8,6 mm s “9” na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

Ponvory 10 mg potahované tablety

Oranžová, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 8,6 mm s “10” na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

Ponvory 20 mg potahované tablety

Žlutá, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 8,6 mm s “20” na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ponvory je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS) s aktivním onemocněním definovaným klinickými nebo zobrazovacími metodami.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba se má zahájit pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou roztroušené sklerózy.

Dávkování

Zahájení léčby

Léčba musí být zahájena 14denním zahajovacím balením (viz bod 6.5). Léčba začíná jednou 2mg tabletou podanou perorálně jednou denně 1. den a zvyšování dávky postupuje podle titračního schématu uvedeného v tabulce 1.

Tabulka 1: Režim titrace dávky

Titrační den	Denní dávka
1. a 2. den	2 mg
3. a 4. den	3 mg
5. a 6. den	4 mg
7. den	5 mg
8. den	6 mg
9. den	7 mg
10. den	8 mg
11. den	9 mg
12., 13. a 14. den	10 mg

Pokud je titrace dávky přerušena, je nutno postupovat podle pokynů platných pro vynechanou dávku (viz také bod 4.2, "Opětovné zahájení léčby po přerušení léčby během titrace nebo po dosažení udržovací dávky").

Udržovací dávka

Po dokončení titrace dávky (viz také bod 4.2, Zahájení léčby) se doporučuje udržovací dávka přípravku Ponvory jedna 20mg tableta užívaná perorálně jednou denně.

Opětovné zahájení léčby po přerušení léčby během titrace nebo po dosažení udržovací dávky

- pokud se vynechají méně než 4 po sobě jdoucí dávky, léčbu obnovte první vynechanou dávkou.
- pokud se vynechají 4 nebo více po sobě jdoucích dávek, léčbu znovu začnete 1. dnem titračního režimu (2 mg) (nové zahajovací balení).

Pokud se během titračního období nebo období udržovací léčby vynechají 4 nebo více po sobě jdoucích dávek ponesimodu, doporučuje se stejné sledování po první dávce jako při zahajování léčby.

Zvláštní populace

Starší populace

Klinické studie ponesimodu nezahrnovaly pacienty ve věku 65 let a starší. Ponesimod se má předepisovat s opatrností u pacientů ve věku 65 let a starších z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Porucha funkce ledvin

Na základě klinických farmakologických studií není potřebná úprava dávky u pacientů s mírnou až závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída A) není potřebná úprava dávky (viz bod 5.2).

Přípravek Ponvory je u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B, respektive C) kontraindikován (viz body 4.3, 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ponvory u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Ponesimod se má podávat perorálně jednou denně. Ponesimod lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Imunodeficitní stavy (viz bod 4.4).
- Pacienti, kteří během posledních 6 měsíců prodělali infarkt myokardu, nestabilní anginu pectoris, cévní mozkovou příhodu, tranzitorní ischemickou ataku (TIA), dekompenzované srdeční selhání vyžadující hospitalizaci nebo srdeční selhání třídy III nebo IV podle klasifikace New York Heart Association (NYHA).
- Pacienti, kteří mají atrioventrikulární blokádu druhého stupně Mobitzova typu II, atrioventrikulární (AV) blokádu třetího stupně nebo sick sinus syndrom, pokud pacient nemá funkční kardiostimulátor (viz bod 4.4).
- Závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce.
- Aktivní malignity.
- Středně závažná nebo závažná porucha funkce jater (Child-Pughova třída B, respektive C).
- Během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bradyarytmie

Zahájení léčby ponesimodem

Před zahájením léčby ponesimodem se má u všech pacientů natočit elektrokardiogram (EKG), aby se stanovilo, zda u nich nejsou přítomny již existující abnormality vedení vzruchu. U pacientů s určitými již existujícími onemocněními se doporučuje sledování po podání první dávky (viz níže).

Zahájení léčby ponesimodem může vést k přechodnému zpomalení srdeční frekvence (SF) a k prodloužení AV vedení (viz body 4.8 a 5.1), proto se k dosažení udržovací dávky ponesimodu (20 mg) musí použít schéma vzestupné titrace (viz bod 4.2).

Po první dávce ponesimodu se SF obvykle začíná snižovat během hodiny a nejnižší hodnoty dosáhne během 2 - 4 hodin. SF se obvykle vrátí na výchozí hodnoty za 4 - 5 hodin po podání. Střední hodnota poklesu SF 1. den dávkování (2 mg) byla 6 tepů za minutu. Při vzestupné titraci je po 1. dni pokles SF méně výrazný, přičemž po 3. dni se již žádný další pokles SF po podání dávky nepozoruje.

Opatrnosti je třeba při zahájení léčby ponesimodem u pacientů léčených betablokátozem z důvodu aditivních účinků na snížení srdeční frekvence; před zahájením léčby ponesimodem může být potřeba léčbu betablokátozem dočasně přerušit (viz bod níže a bod 4.5).

U pacientů léčených stabilní dávkou betablokátoru se má před zahájením léčby ponesimodem vzít v úvahu klidová SF. Pokud je klidová SF při chronické léčbě betablokátozem vyšší než 55 tepů za minutu, lze zahájit léčbu ponesimodem. Pokud je klidová SF nižší než nebo rovna 55 tepům za minutu, je nutno léčbu betablokátozem přerušit, dokud základní SF nebude vyšší než 55 tepů za minutu. Pak lze zahájit léčbu ponesimodem a léčbu betablokátozem lze obnovit poté, co bude ponesimod vytitrován na cílovou udržovací dávku (viz bod 4.5). Léčbu betablokátozem lze zahájit u pacientů užívajících stabilní dávku ponesimodu.

Monitorování po první dávce u pacientů s určitými již existujícími chorobami srdce

Jelikož zahájení léčby ponesimodem může vést k poklesu SF, doporučuje se 4hodinové monitorování po první dávce u pacientů se sinusovou bradykardií [SF nižší než 55 tepů za minutu (bpm)], AV blokádou prvního nebo druhého stupně [Mobitzův typ I] nebo s infarktem myokardu v anamnéze nebo se srdečním selháním, které se vyskytly více než 6 měsíců před zahájením léčby, a ve stabilizovaném stavu (viz bod 5.1).

První dávku ponesimodu podávejte v zařízení, kde jsou k dispozici prostředky pro řádné zvládnutí symptomatické bradykardie. Pacienty sledujte 4 hodiny po první dávce s ohledem na známky a

symptomy bradykardie s měřením pulsu a krevního tlaku minimálně každou hodinu. Natočte EKG u těchto pacientů na konci 4hodinové doby monitorování.

Další monitorování po 4 hodinách se doporučuje, pokud je přítomna některá z následujících abnormalit (i za nepřítomnosti symptomů), v monitorování pokračujte, dokud se abnormalita neupraví:

- SF 4 hodiny po podání dávky je nižší než 45 tepů za minutu
- SF 4 hodiny po podání dávky je nejnižší za dobu od podání dávky, což naznačuje, že dosud nemuselo dojít k maximálnímu farmakodynamickému účinku na srdce
- EKG 4 hodiny po podání dávky vykazuje nový nástup AV blokády druhého nebo vyššího stupně

Pokud se po podání dávky objeví symptomatická bradykardie, bradyarytmie nebo příznaky související s vedením vzruchu nebo pokud EKG 4 hodiny po podání dávky vykazuje nový nástup AV blokády druhého nebo vyššího stupně nebo QTc delší než nebo rovný 500 msec, začněte s příslušnými opatřeními, zahajte kontinuální monitorování EKG a pokud není potřeba farmakologická léčba v monitorování pokračujte, dokud symptomy nevymizí. Pokud je farmakologická léčba potřeba, v monitorování pokračujte přes noc a po druhé dávce zopakujte 4hodinové monitorování.

U následujících pacientů je před zahájením léčby ponesimodem potřebné kardiologické konzilium s cílem určit celkový poměr přínosů a rizik a nejvhodnější monitorovací strategii

- U pacientů s významným prodloužením intervalu QT (QTc delší než 500 msec) nebo u těch, kteří jsou již léčeni přípravky prodlužujícími interval QT se známými arytmogenními vlastnostmi (riziko torsades de pointes)
- U pacientů s flutterem/fibrilací síní nebo arytmiemi léčenými antiarytmiky třídy Ia (např. chinidin, prokainamid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol) (viz bod 4.5)
- U pacientů s nestabilní ischemickou chorobou srdeční, dekompenzovaným srdečním selháním, ke kterému došlo více než 6 měsíců před zahájením léčby, anamnézou srdeční zástavy, cerebrovaskulárním onemocněním (tranzitorní ischemickou atakou (TIA), cévní mozkovou příhodou, ke které došlo více než 6 měsíců před zahájením léčby) a s nekontrolovanou hypertenzí, protože významná bradykardie nemusí být těmito pacienty dobře tolerována, léčba se nedoporučuje
- U pacientů s anamnézou AV blokády druhého stupně Mobitzova typu II nebo s AV blokadou vyššího stupně, sick-sinus syndromu nebo sino-atriálního srdečního bloku (viz bod 4.3)
- U pacientů s recidivující synkopou nebo symptomatickou bradykardií v anamnéze
- U pacientů užívajících současně léky, které snižují srdeční frekvenci (např. betablokátory, nedihydropyridinové blokátory kalciového kanálu - diltiazem a verapamil, a další léčivé přípravky, které mohou snižovat SF, jako je digoxin) (viz výše a bod 4.5), zvažte případný přechod na léčivé přípravky, které SF nesnižují. Současné používání těchto léčivých přípravků během zahájení léčby ponesimodem může být spojeno s těžkou bradykardií a srdeční blokadou.

Infekce

Riziko infekcí

Ponesimod způsobuje na dávce závislý pokles počtu periferních lymfocytů na 30 - 40 % výchozích hodnot v důsledku reverzibilní sekvence lymfocytů v lymfoidních tkáních. Ponesimod může proto zvyšovat riziko infekcí (viz bod 4.8). V souvislosti s modulátory receptoru sfingosin-1-fosfátu (S1P) byly hlášeny život ohrožující a vzácné fatální infekce.

Před zahájením léčby ponesimodem se má zkontrolovat nejnovější kompletní krevní obraz (CBC) s diferenciálním rozpočtem leukocytů (včetně počtu lymfocytů) (tj. ne starší 6 měsíců nebo po přerušení předchozí léčby). Hodnocení CBC se také doporučuje provádět pravidelně během léčby. Absolutní počty lymfocytů $< 0,2 \times 10^9/l$, pokud se potvrdí, mají vést k přerušení léčby ponesimodem, dokud jejich hladiny nedosáhnou $> 0,8 \times 10^9/l$, kdy je možné zvážit opětovné zahájení léčby ponesimodem.

Zahájení léčby ponesimodem se má odložit u pacientů se závažnou aktivní infekcí, dokud není vyřešena.

U pacientů, s příznaky infekce během léčby mají být použity účinné diagnostické a léčebné strategie. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, má se zvážit pozastavení léčby ponesimodem.

Ve vývojovém programu byly farmakodynamické účinky, jako je snížení účinků na počet periferních lymfocytů, obnoveny do normálu během 1 týdne po přerušení léčby ponesimodem. Ve studii OPTIMUM byl počet periferních lymfocytů obnoven do normálu během 2 týdnů po přerušení léčby ponesimodem, což byl první hodnocený časový parametr. Ostražitost s ohledem na známky a symptomy infekce má pokračovat 1 až 2 týdny po přerušení léčby ponesimodem (viz níže a bod 4.8).

Herpesvirové infekce

Ve vývojovém programu ponesimodu byly hlášeny případy herpesvirové infekce (viz bod 4.8).

Pacienty bez lékařem potvrzené varicelly v anamnéze nebo bez dokumentace o úplném očkování proti viru varicella zoster (VZV) je třeba před zahájením léčby testovat na protilátky proti VZV. U pacientů negativních na protilátky se před zahájením léčby ponesimodem doporučuje kompletní očkování vakcínou proti varicelle. Léčba ponesimodem se má po vakcinaci odložit o 4 týdny, aby se umožnil úplný rozvoj účinku očkování. Viz část Očkování níže.

Kryptokokové infekce

Případy fatální kryptokokové meningitidy (CM) a diseminovaných kryptokokových infekcí byly hlášeny u jiných modulátorů receptoru S1P. Žádné případy CM nebyly hlášeny u pacientů léčených ponesimodem ve vývojovém programu. Lékaři mají být ostražiti ohledně klinických příznaků nebo známek CM. Pacienti se symptomy nebo známkami odpovídajícími kryptokokové infekci mají být rychle diagnostikováni a léčeni. Léčba ponesimodem se má přerušit, dokud se kryptokoková infekce nevyloučí. Pokud se CM diagnostikuje, má se zahájit příslušná léčba.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) je oportunní virová infekce mozku vyvolaná John-Cunningham virem (JCV), který se obvykle vyskytuje pouze u pacientů, kteří jsou imunokompromitováni a která obvykle vede k úmrtí nebo závažné invaliditě. Typické příznaky spojené s PML jsou rozličné, rozvíjejí se během dní až týdnů, a zahrnují progredující slabost na jedné straně těla nebo neobratnost končetin, poruchy vidění a změny myšlení, paměti a orientace, což že vede ke zmatenosti a změnám osobnosti.

Žádné případy PML nebyly hlášeny ve vývojovém programu u ponesimodem léčených pacientů, nicméně PML byla hlášena u pacientů léčených modulátorem receptoru S1P a u dalších terapií roztroušené sklerózy (RS) a je spojena s určitými rizikovými faktory (např. imunokompromitováni pacienti, polyterapie imunosupresivy). Lékaři mají být ostražiti ohledně klinických příznaků nebo nálezů magnetické rezonance (MRI), které by mohly ukazovat na PML. Nálezy MRI mohou předcházet klinickým známkám nebo příznakům. Při podezření na PML se má léčba ponesimodem přerušit, dokud se PML nevyloučí. Pokud se potvrdí, má se léčba ponesimodem ukončit.

Předchozí a souběžná léčba cytostatiky, imunomodulátory nebo imunosupresivy

U pacientů, kteří užívají cytostatika, imunomodulancia nebo imunosupresiva (včetně kortikosteroidů), nebo kteří mají v anamnéze předchozí používání těchto léčivých přípravků, je třeba před zahájením léčby ponesimodem zvážit možné nezamýšlené aditivní účinky na imunitní systém (viz bod 4.5).

Při přechodu z léčivých přípravků s prodlouženými účinky na imunitu se při zahájení léčby ponesimodem musí vzít v úvahu biologický poločas a mechanismus účinku těchto léčivých přípravků, aby se zamezilo neúmyslným aditivním účinkům na imunitní systém, přičemž se zároveň bude minimalizovat riziko reaktivace nemoci.

Farmakokinetické/farmakodynamické modelování ukazuje, že počty lymfocytů se u > 90 % zdravých subjektů vrátí do normálního rozmezí do 1 týdne po ukončení léčby ponesimodem (viz bod 5.1). Ve vývojovém programu se farmakodynamické účinky, jako je snížení počtu periferních lymfocytů, vrátily do normálu během 1 týdne po poslední dávce.

Používání imunosupresiv může vést k aditivním účinkům na imunitní systém, a proto je až 1 týden po poslední dávce ponosimodu nutná opatrnost (viz bod 4.5).

Vakcinace

O účinnosti a bezpečnosti vakcinací u pacientů užívajících ponosimod nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Očkování může být méně účinné, pokud se vakcína podává během léčby ponosimodem.

V době, kdy pacienti užívají ponosimod, se vyhněte použití živých atenuovaných vakcín. Pokud je použití imunizace pomocí živé atenuované vakcíny potřebné, léčba ponosimodem se má 1 týden před plánovanou vakcinací a po dobu 4 týdnů po ní přerušit (viz bod 4.5).

Makulární edém

Ponosimod zvyšuje riziko makulárního edému (viz bod 4.8). U všech pacientů se doporučuje vyšetření očního pozadí včetně makuly před zahájením léčby a znovu kdykoli, pokud pacient během léčby ponosimodem ohlásí nějakou změnu vidění.

Podle zkušeností z klinických hodnocení byla u pacientů na všech dávkách ponosimodu míra makulárního edému 0,7 %, většina pacientů měla již před léčbou rizikové faktory nebo komorbidní stavy. Většina případů se vyskytla během prvních 6 měsíců léčby.

Léčba ponosimodem se u pacientů s makulárním edémem nemá zahajovat, dokud edém nevymizí.

Pokračování v léčbě ponosimodem u pacientů s makulárním edémem nebylo hodnoceno. Pacienti, kteří mají vizuální příznaky makulárního edému mají být vyšetřeni, a pokud se makulární edém potvrdí, léčba ponosimodem se má vysadit. Při rozhodování o tom, zda se má léčba ponosimodem znovu zahájit po vymizení příznaků, je třeba vzít v úvahu potenciální přínosy a rizika u individuálního pacienta.

Makulární edém u pacientů s uveitidou v anamnéze nebo s onemocněním diabetes mellitus

Pacienti s uveitidou v anamnéze a pacienti s onemocněním diabetes mellitus mají během léčby modulátory receptoru S1P vyšší riziko makulárního edému. U těchto pacientů je proto třeba před zahájením léčby ponosimodem vyšetřit oční pozadí včetně makuly a během léčby mají absolvovat následné vyšetření.

Respirační účinky

U pacientů léčených ponosimodem byla pozorována na dávce závislá snížení jednovteřinové vitální kapacity (FEV₁) a snížení difuzní kapacity plic pro oxid uhelnatý (DL_{CO}), k čemuž docházelo většinou v prvním měsíci po zahájení léčby (viz bod 4.8). Respirační příznaky související s léčbou ponosimodem lze zvrátit podáváním krátkodobě působících beta₂ agonistů.

Ponosimod je třeba používat opatrně u pacientů s těžkou respirační chorobou, plicní fibrózou a chronickou obstrukční plicní nemocí. Pokud je to klinicky indikováno, musí se během léčby ponosimodem provádět spirometrická vyšetření respiračních funkcí.

Poškození jater

U pacientů léčených ponosimodem se může objevit zvýšení hladiny aminotransferáz (viz bod 4.8). Před zahájením léčby ponosimodem je třeba zkontrolovat nedávné (tj. v průběhu posledních 6 měsíců) hladiny aminotransferázy a bilirubinu.

Pacienty, u kterých se během léčby vyvinou symptomy naznačující dysfunkci jater, jako je nevysvětlitelná nauzea, zvracení, bolest břicha, únava, nechutenství, vyrážka s eosinofilií nebo žloutenka a/nebo tmavá moč, je třeba monitorovat s ohledem na hepatotoxicitu. Ponosimod je třeba

vysadit, pokud se potvrdí významné poškození jater (například ALT přesahuje 3násobek ULN a celkový bilirubin přesahuje 2násobek ULN).

I když neexistují žádné údaje, které by prokázaly, že pacienti se stávajícím onemocněním jater jsou při užívání ponosimodu více ohroženi zvýšením hodnot jaterních funkčních testů, je u pacientů s významným onemocněním jater v anamnéze při používání ponosimodu nutná opatrnost (viz bod 4.2).

Zvýšený krevní tlak

U pacientů léčených ponosimodem bylo pozorováno mírné, reverzibilní zvýšení krevního tlaku (střední hodnota změny menší než 3 mmHg) (viz bod 4.8). Během léčby ponosimodem se má pravidelně sledovat krevní tlak a příslušně léčit.

Kožní neoplasmata

Jelikož existuje potenciální riziko kožních malignit (viz bod 4.8), pacienti léčení ponosimodem mají být upozorněni na to, že se bez ochrany nemají vystavovat slunečnímu záření. Tito pacienti nemají být současně léčení fototerapií pomocí UV-B záření nebo PUVA-fotochemoterapií.

Ženy ve fertilním věku

Na základě studií na zvířatech může ponosimod vyvolat poškození plodu. Kvůli riziku pro plod je ponosimod kontraindikován v průběhu těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci (viz body 4.3 a 4.6). Před zahájením léčby u žen ve fertilním věku musí být k dispozici negativní výsledek těhotenského testu (viz bod 4.6). Jelikož trvá přibližně 1 týden, než se ponosimod vyloučí z těla, mají ženy ve fertilním věku používat účinnou antikoncepci k zabránění otěhotnění během léčby ponosimodem a 1 týden po jejím ukončení.

Syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci

U pacientů léčených modulátorem receptoru S1P byly hlášeny vzácné případy syndromu reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES). U pacientů léčených ponosimodem ve vývojovém programu takové příhody hlášeny nebyly. Pokud se však u pacientů léčených ponosimodem vyvinou jakékoli neočekávané neurologické nebo psychiatrické příznaky/známky (např. kognitivní deficity, změny chování, kortikální poruchy vidění nebo jiné neurologické kortikální příznaky/známky), jakékoli příznaky/známky naznačující zvýšení nitrolebního tlaku nebo zrychlené neurologické zhoršování, má lékař bezodkladně naplánovat kompletní tělesné a neurologické vyšetření a zvážit NMR. Příznaky PRES jsou obvykle reverzibilní, ale mohou se rozvinout do ischemické cévní příhody mozku nebo krvácení do mozku. Opožděná diagnóza a léčba mohou vést k trvalým neurologickým následkům. Při podezření na PRES je třeba ponosimod vysadit.

Návrat aktivity nemoci po vysazení ponosimodu

Po vysazení modulátoru receptoru S1P byly vzácně hlášeny závažné exacerbace nemoci, včetně rebound fenoménu. Po ukončení léčby ponosimodem se má vzít v úvahu možnost závažné exacerbace nemoci. Pacienti mají být po vysazení ponosimodu sledováni s ohledem na závažnou exacerbaci nebo návrat silné aktivity nemoci, přičemž podle potřeby se má zahájit příslušná léčba (viz výše).

Pomocné látky

Laktóza

Přípravek Ponvory obsahuje laktózu (viz bod 2). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Cytostatické, imunomodulační nebo imunosupresivní terapie

Ponesimod nebyl v kombinaci s cytostatickými, imunomodulačními ani imunosupresivními terapiemi studován. Při současném podávání je třeba postupovat během takové léčby a v týdnech následujících po jejím podání opatrně kvůli riziku aditivních účinků na imunitní systém (viz bod 4.4).

Antiarytmika, léčivé přípravky prodlužující interval QT, léčivé přípravky, které mohou snížit srdeční frekvenci

Ponesimod nebyl u pacientů užívajících léčivé přípravky prodlužující interval QT studován (viz bod 4.4).

Betablokátory

V cílené farmakodynamické studii bezpečnosti byly hodnoceny negativní chronotropní účinky současného podávání ponesimodu a propranololu. Přidání ponesimodu k propranololu v ustáleném stavu mělo aditivní účinky na SF.

Ve studii lékových interakcí se subjektům léčeným propranololem (80 mg) jednou denně v ustáleném stavu podával vzestupným titračním režimem ponesimod (viz bod 4.2). V porovnání s ponesimodem samotným vedla kombinace s propranololem po první dávce ponesimodu (2 mg) po jedné hodině ke střední hodnotě poklesu srdeční frekvence o 12,4 tepů za minutu (90% interval spolehlivosti (CI): -15,6 až -9,1) a při první dávce ponesimodu (20 mg) po vzestupné titraci ke střední hodnotě poklesu srdeční frekvence jednu hodinu po podání o 7,4 tepů za minutu (90% interval spolehlivosti (CI): -10,9 až -3,9). Nebyly pozorovány žádné významné změny ve farmakokinetice ponesimodu nebo propranololu.

Vakcíny

Vakcinace může být méně účinná, pokud je podávána během léčby ponesimodem a až 1 týden po jejím vysazení (viz bod 4.4).

Používání živých atenuovaných vakcín může přinášet riziko infekce, a proto je třeba se jim u pacientů během užívání ponesimodu a až 1 týden po ukončení léčby ponesimodem vyhnout (viz bod 4.4).

Vliv jiných léčivých přípravků na ponesimod

Není pravděpodobné, že by léčivé přípravky, které jsou inhibitory hlavních enzymů ze skupiny CYP nebo UGT, ovlivnily farmakokinetiku ponesimodu (viz bod 5.2).

Současné podávání ponesimodu se silnými induktory více metabolických drah ponesimodu (viz bod 5.2) může snížit systémovou expozici ponesimodu. Není jasné, zda je tento pokles klinicky relevantní.

Ponesimod není substrátem transportérů P-gp, BCRP, OATP1B1 ani OATP1B3. Není pravděpodobné, že by léčivé přípravky, které jsou inhibitory těchto transportérů, měly na farmakokinetiku ponesimodu vliv.

Vliv ponesimodu na jiné léčivé přípravky

Není pravděpodobné, že by ponesimod a jeho metabolity vykazovaly klinicky relevantní potenciál k lékovým interakcím na enzimech ze skupiny CYP nebo UGT nebo na transportérech (viz bod 5.2).

Perorální antikoncepce

Současné podávání ponesimodu s perorální hormonální antikoncepcí (obsahující 1 mg norethisteronu/norethindronu a 35 mcg ethinylestradiolu) nevykázalo žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce s ponesimodem. Proto se nepředpokládá, že by současné užívání ponesimodu, snižovalo účinnost hormonální antikoncepce. S perorálními kontraceptivy obsahujícími jiné gestageny nebyly provedeny žádné interakční studie; nicméně vliv ponesimodu na expozici těmto kontraceptivům se nepředpokládá.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v plodném věku/antikoncepce u žen

Přípravek Ponvory je u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, kontraindikován (viz bod 4.3). Před zahájením léčby přípravkem Ponvory u žen ve fertilním věku musí být k dispozici negativní těhotenský test a ženy je třeba poučit o potenciálních závažných rizicích pro plod a o potřebě účinné antikoncepce během léčby ponesimodem. Jelikož od ukončení léčby trvá přibližně 1 týden, než se ponesimod z těla vyloučí, potenciální riziko pro plod může přetrvávat a žena musí během této doby používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Specifická opatření jsou uvedena rovněž v kontrolním seznamu pro lékaře. Tato opatření se musí zavést před tím, než se ponesimod pacientkám předepíše a v průběhu léčby.

Při ukončení léčby ponesimodem z důvodu plánovaného těhotenství je třeba vzít v úvahu možný návrat aktivity nemoci (viz bod 4.4).

Těhotenství

Přípravek Ponvory je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). I když žádné údaje o používání ponesimodu u těhotných žen neexistují, studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pokud žena otěhotní během léčby, musí se ponesimod ihned vysadit. Lékař musí ženu poučit ohledně rizika škodlivých účinků na plod souvisejících s léčbou (viz bod 5.3) a musí být provedena následná vyšetření.

Na základě klinických zkušeností u pacientů léčených jinými modulátory receptoru S1P je jejich používání spojeno se zvýšeným rizikem závažných vrozených malformací.

Kojení

Není známo, zda se ponesimod nebo jeho metabolity vylučují do lidského mléka. Studie u laktujících potkanů naznačila vylučování ponesimodu do mateřského mléka (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Přípravek Ponvory se během kojení nemá používat.

Fertilita

Vliv ponesimodu na plodnost u lidí nebyl hodnocen. Údaje z preklinických studií nenaznačují, že by byl ponesimod spojen se zvýšeným rizikem snížené fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ponvory nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou nasofaryngitida (19,7 %), zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (17,9 %) a infekce horních dýchacích cest (11 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u ponesimodu v kontrolovaných klinických studiích a nekontrolovaných prodloužených studiích jsou seřazeny podle četností, přičemž nejčastější nežádoucí účinky jsou uvedeny jako první. Četnosti jsou definovány pomocí následující zvyklosti: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů (SOC)	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace	nasofaryngitida, infekce horních cest dýchacích	infekce močových cest, bronchitida, chřipka, rhinitida, infekce dýchacích cest, virové infekce dýchacích cest, faryngitida, sinusitida, virová infekce, herpes zoster, laryngitida, pneumonie	
Poruchy krve a lymfatického systému		lymfopenie, pokles počtu lymfocytů	
Psychiatrické poruchy		deprese, nespavost, úzkost	
Poruchy nervového systému		točení hlavy, hypestezie, ospalost, migréna, epileptický záchvat	
Poruchy oka		makulární edém	
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	
Srdeční poruchy			bradykardie
Cévní poruchy		hypertenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dušnost, kašel	
Gastrointestinální poruchy		dyspepsie	sucho v ústech
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolest v zádech, artralgie, bolest v končetinách, poranění vazů (podvrtnutí)	otok kloubu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava, pyrexie, periferní edém, nepříjemné pocity na hrudi	

Vyšetření	Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy	Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, hypercholesterolemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, zvýšení hladiny C-reaktivního proteinu, zvýšení hladiny aminotransferázy, zvýšení hladiny cholesterolu v krvi	hyperkalemie
-----------	----------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------

Popis vybraných nežádoucích účinků

Bradarytmie

Ve fázi 3 studie OPTIMUM (viz bod 5.1) se při zahájení léčby bradykardie (sinusová bradykardie/SF nižší než 50 tepů za minutu na EKG 1. den) vyskytla u 5,8 % pacientů léčených ponesimodem v porovnání s 1,6 % pacientů léčených teriflunomidem 14 mg. Pacienti, kteří měli bradykardii, byli obecně asymptomatictí. Bradykardie u všech pacientů vymizela bez intervence a nevyžadovala ukončení léčby ponesimodem. 1. den měli po podání dávky 3 pacienti léčení ponesimodem asymptomatickou SF nižší než nebo rovnou 40 tepům za minutu; všichni 3 pacienti měli základní SF nižší než 55 tepů za minutu.

Zahájení léčby ponesimodem je spojeno s přechodnými prodlouženími AV vedení, jež má stejný časový vzorec jako pozorované poklesy SF během titrace dávky. Ve studii OPTIMUM se prodloužení AV vedení projevovalo jako AV blokáda prvního stupně (prodloužený interval PR na EKG), k čemuž došlo u 3,4 % pacientů léčených ponesimodem a u 1,2 % pacientů léčených teriflunomidem 14 mg. Ve studii OPTIMUM nebyly pozorovány žádné AV blokády druhého stupně, Mobitzova typu I (Wenckebach). Abnormality vedení vzruchu byly obvykle přechodné, asymptomatické, vymizely během 24 hodin, vymizely bez intervence a nevyžadovaly vysazení léčby ponesimodem.

Infekce

Ve fázi 3 studie OPTIMUM (viz bod 5.1) byla celková míra infekcí mezi pacienty léčenými ponesimodem a pacienty léčenými teriflunomidem 14 mg srovnatelná (54,2 % vs 52,1 %, v uvedeném pořadí). U pacientů léčených ponesimodem byla častější nasofaryngitida a virové infekce. Závažné nebo velmi těžké infekce se u pacientů léčených ponesimodem vyskytovaly v míře 1,6 % v porovnání s 0,9 % u pacientů léčených teriflunomidem 14 mg.

Ve studii OPTIMUM se míra výskytu herpetických infekcí mezi pacienty léčenými ponesimodem a pacienty léčenými teriflunomidem 14 mg nelišila (4,8 %).

Snížení počtu lymfocytů v krvi

Ve studii OPTIMUM mělo 3,2 % pacientů léčených ponesimodem v porovnání s žádným z pacientů léčených teriflunomidem 14 mg počty lymfocytů nižší než $0,2 \times 10^9/l$, přičemž hodnoty se obvykle během léčby ponesimodem vrátily na více než $0,2 \times 10^9/l$.

Makulární edém

Ve studii OPTIMUM byl u 1,1 % pacientů léčených ponesimodem v porovnání s žádným z pacientů léčených teriflunomidem 14 mg hlášen makulární edém.

Zvýšení hladiny jaterních enzymů

Ve studii OPTIMUM došlo ke zvýšení hladiny ALT na trojnásobek a pětinašobek horní hranice normálu (ULN) u 17,3, respektive u 4,6 % pacientů léčených ponesimodem v porovnání s 8,3, respektive 2,5 % pacientů léčených teriflunomidem 14 mg. K osminásobnému zvýšení hladiny ALT nad ULN došlo u 0,7 % pacientů léčených ponesimodem v porovnání s 2,1 % u pacientů léčených teriflunomidem 14 mg. K většině zvýšení došlo během 6 nebo 12 měsíců po zahájení léčby. Hladiny ALT se po vysazení ponesimodu vrátily k normálu. Většina případů zvýšení hladin ALT na $\geq 3 \times ULN$ se během pokračující léčby upravila, přičemž zbývající případy se upravily po vysazení léčby.

V klinických hodnoceních se ponesimod vysazoval, pokud zvýšení přesáhlo 3násobek a pacienti vykazovali příznaky související s dysfunkcí jater.

Respirační účinky

U pacientů léčených ponesimodem byla pozorována na dávce závislá snížení jednovteřinové vitální kapacity (FEV₁) (viz bod 4.4). Ve studii OPTIMUM došlo u většího podílu pacientů léčených ponesimodem (19,4 %) ke snížení o více než 20 % z výchozích hodnot v procentech predikované FEV₁ v porovnání s 10,6 % u pacientů léčených teriflunomidem 14 mg. Snížení oproti výchozím hodnotám v procentech predikované FEV₁ po 2 letech bylo 8,3 % u pacientů léčených ponesimodem v porovnání se 4,4 % u pacientů léčených teriflunomidem 14 mg. Změny FEV₁ a DL_{CO} se po vysazení léčby zdají být částečně reverzibilní. Ve studii OPTIMUM 7 pacientů ponesimod vysadilo kvůli plicním nežádoucím příhodám (dušnost). Ponesimod je testován u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) s mírným až středně závažným astmatem nebo chronickou obstrukční plicní nemocí. Změny FEV₁ jsou u této podskupiny v porovnání s podskupinou pacientů bez těchto výchozích plicních poruch podobné.

Zvýšený krevní tlak

Ve studii OPTIMUM došlo u ponesimodem léčených pacientů k průměrnému zvýšení systolického krevního tlaku o 2,9 mmHg a diastolického krevního tlaku o 2,8 mmHg v porovnání s 2,8 mmHg a 3,1 mmHg u pacientů léčených teriflunomidem 14 mg, v uvedeném pořadí. Zvýšení krevního tlaku ponesimodem bylo poprvé detekováno přibližně 1 měsíc po zahájení léčby a s pokračující léčbou přetrvávalo. Hodnoty krevního tlaku po vysazení léčby ponesimodem ukazují na reverzibilitu. Hypertenze byla jako nežádoucí účinek hlášena u 10,1 % pacientů léčených ponesimodem a u 9,0 % pacientů léčených teriflunomidem 14 mg.

Kožní neoplasmata

Ve studii OPTIMUM byl u pacientů léčených ponesimodem hlášen případ maligního melanomu a dva případy bazocelulárního karcinomu (0,4 %) v porovnání s jedním případem bazocelulárního karcinomu (0,2 %) u pacientů léčených teriflunomidem 14 mg. Zvýšené riziko kožních malignit bylo hlášeno v souvislosti s jiným modulátorem receptoru S1P.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Symptomy a známky

U pacientů, u nichž došlo k předávkování ponesimodem, zvláště během zahajování/opětovného zahajování léčby, je důležité sledovat známky a příznaky bradykardie stejně jako blokády AV vedení, což může zahrnovat monitorování přes noc. Vyžaduje se pravidelné měření tepové frekvence a krevního tlaku a je třeba natáčet EKG (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Léčba

Specifické antidotum proti ponesimodu neexistuje. Ani dialýza, ani výměna plasmy by nevedly ke smysluplnému odstraňování ponesimodu z těla. Pokles srdeční frekvence navozený ponesimodem lze zvrátit atropinem.

Při předávkování je třeba ponesimod vysadit a podávat obecnou podpůrnou léčbu, dokud klinická toxicita nezeslábné nebo nevymizí. K získání nejnovějších doporučení k léčbě předávkování se doporučuje kontaktovat toxikologické středisko.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA50

Mechanismus účinku

Ponesimod je modulátor receptoru sfingosin 1-fosfátu (S1P). Ponesimod se s vysokou afinitou váže na receptor 1 S1P nacházející se na lymfocytech.

Ponesimod blokuje schopnost lymfocytů vystupovat z lymfatických uzlin, čímž snižuje počty lymfocytů v periferní krvi. Mechanismus, jímž ponesimod vykazuje terapeutické účinky u roztroušené sklerózy může zahrnovat omezení migrace lymfocytů do centrálního nervového systému.

Farmakodynamické účinky

Imunitní systém

U zdravých dobrovolníků indukuje ponesimod v jednorázové dávce 5 mg a vyšší na dávce závislé snížení počtu lymfocytů v periferní krvi, přičemž nejvyšší snížení se pozoruje 6 hodin po podání dávky, což je navozeno reverzibilní sekvestrací lymfocytů v lymfoidních tkáních. Po 7 denních 20mg dávkách byl nejvyšší pokles absolutní střední hodnoty počtu lymfocytů na 26 % výchozích hodnot (650 buněk/ μ l), pozorovaný 6 hodin po podání dávky. Ovlivněny jsou i podsoubory B-buněk [CD19+] a T-buněk [CD3+], T-helperů [CD3+CD4+] a T-cytotoxických buněk [CD3+CD8+] v periferní krvi, zatímco NK buňky ovlivněny nejsou. T-helper buňky byly na účinky ponesimodu citlivější než T-cytotoxické buňky.

Farmakokinetické/farmakodynamické modelování ukazuje, že se počty lymfocytů vrátily do normálního rozmezí u >90 % zdravých subjektů během 1 týdne po ukončení léčby. Ve vývojovém programu se počty periferních lymfocytů vrátily do normálního rozmezí během 1 týdne po vysazení ponesimodu.

Ve studii OPTIMUM se počty lymfocytů vrátily do normálního rozmezí u 94 % pacientů a na úroveň nad $0,8 \times 10^9$ buněk/l u 99 % pacientů při první plánované návštěvě (15. den) po ukončení léčby ponesimodem.

Srdeční frekvence a rytmus

Ponesimod způsobuje při zahájení léčby na dávce závislé snížení SF a prodloužení AV vedení (viz bod 4.4). Snížení SF přestalo narůstat při dávkách vyšších než nebo rovných 40 mg, přičemž bradyarytmické příhody (AV blokády) byly v porovnání s placebem detekovány s vyšší incidencí při léčbě ponesimodem. Tento účinek nastává během první hodiny po podání dávky a maxima dosahuje 2 - 4 hodiny po podání dávky a SF se obvykle vrací na hodnoty před podáním dávky 4 - 5 hodin po podání dávky 1. den, přičemž se tento účinek s opakovaným podáním omezuje, což ukazuje na toleranci.

S postupným vzestupným titrováním ponesimodu je pokles SF méně výrazný, přičemž žádné AV blokády druhého stupně Mobitzova typu II nebo vyššího stupně pozorovány nebyly.

Pokles SF vyvolaný ponesimodem lze zvrátit atropinem.

Vliv na interval QT/QTc a elektrofyziologii srdce

V důkladné studii vlivu supratherapeutických dávek 40, respektive 100 mg (2- a 5násobek doporučené udržovací dávky) ponesimodu v ustáleném stavu na interval QT vedla léčba ponesimodem k mírnému prodloužení individuálně korigovaného intervalu QT (QTcI), přičemž horní hranice 90% dvoustranného intervalu spolehlivosti (CI) byla 11,3 ms (40 mg) a 14,0 ms (100 mg). V souvislosti s léčbou ponesimodem nebyl zjištěn žádný konzistentní signál zvýšené incidence hodnot QTcI mimo

rozmezí, ani ve formě absolutních hodnot, ani ve formě změny výchozích hodnot. Na základě vztahu koncentrace a účinku se u terapeutické dávky 20 mg žádné klinicky relevantní vlivy na interval QTc neočekávají (viz bod 4.4).

Plicní funkce

U ponesimodem léčených subjektů byla pozorována na dávce závislá snížení jednovteřinové vitální kapacity, která byla vyšší než u osob užívajících placebo (viz bod 4.8).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost ponesimodu byla hodnocena ve fázi 3 studie OPTIMUM, což byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivním komparátorem kontrovaná studie superiority s paralelní skupinou provedená u pacientů s relabující roztroušenou sklerózou (RRS), kteří byli léčeni 108 týdnů. Studie zahrnovala pacienty s relabujícím průběhem roztroušené sklerózy od samého začátku (RRRS nebo SPRS s hromadícími se relapsy) a skóre Expanded Disability Status Scale (EDSS) 0 až 5,5, u nichž během předchozího roku došlo k nejméně jednomu relapsu nebo v předchozích dvou letech ke dvěma relapsům nebo kteří na NMR v předchozích 6 měsících měli nebo při zahájení studie mají nejméně jednu gadolinium vychytávající (Gd+) lézi.

Pacienti byli randomizováni k užívání buď ponesimodu nebo teriflunomidu 14 mg jednou denně, přičemž se zahajovalo 14denní titrací dávky (viz bod 4.2). Neurologická vyšetření se prováděla každých 12 týdnů a v době podezření na relaps. NMR mozku se prováděla při zahájení a v 60. a 108. týdnu.

Primárním kritériem hodnocení použitým ve studii byla roční míra výskytu relapsů (ARR) od zahájení do konce studie (EOS). Předem specifikovaná hierarchická záložní testovací sekvence zahrnovala primární kritérium hodnocení a sekundární kritéria hodnocení: kumulativní počet kombinovaných jedinečných aktivních lézí (cumulative number of combined unique active lesions (CUAL), definovaných jako nové léze Gd+ T1 plus nové nebo zvětšující se T2 léze [bez dvojího započítávání lézí]) od zahájení studie do 108. týdne; doba do 12týdenní potvrzená progresie invalidity (CDA) od zahájení studie do konce studie a doba do 24týdenní CDA od zahájení studie do konce studie. 12týdenní CDA byla definována jako nárůst skóre EDSS nejméně 1,5 u subjektů s výchozím skóre EDSS 0 nebo nárůst skóre EDSS o nejméně 1,0 u subjektů s výchozím skóre EDSS 1,0 až 5,0 nebo nárůst skóre EDSS o nejméně 0,5 u subjektů s výchozím skóre EDSS $\geq 5,5$, což bylo potvrzováno po 12 týdnech.

Ve studii OPTIMUM bylo randomizováno 1133 pacientů do skupiny léčené buď ponesimodem (n=567) nebo teriflunomidem 14 mg (n=566); studii podle protokolu dokončilo 86,4 % pacientů léčených ponesimodem a 87,5 % pacientů léčených teriflunomidem 14 mg. Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky nemoci byly mezi léčebnými skupinami vyvážené. Na počátku byla střední hodnota věku pacientů 37 let (standardní odchylka 8,74), 97 % byli běloši a 65 % byly ženy. Střední hodnota doby trvání nemoci byla 7,6 let, střední hodnota počtu relapsů v předchozím roce byla 1,3 a střední hodnota skóre EDSS byla 2,6; 57 % pacientů nebylo dosud na roztroušenou sklerózu (RS) léčeno žádnými chorobu modifikujícími terapiemi (DMT). Na začátku mělo 40 % pacientů léčených ponesimodem na NMR mozku jednu nebo více lézí Gd+ T1 (střední hodnota 1,9).

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 3. Analýza populací pacientů s různými výchozími hladinami aktivity nemoci, včetně aktivní a silně aktivní nemoci, ukázala, že v primárních a sekundárních kritériích hodnocení byla účinnost ponesimodu shodná v celkové populaci.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti ve studii OPTIMUM

	Ponesimod 20 mg	Teriflunomid 14 mg
Klinické kritérium hodnocení	n=567	n=566
Primární kritérium hodnocení		
Střední hodnota roční míry relapsu ^a	0,202	0,290

Relativní míra snížení	30,5 % (p=0,0003)* (95% CLs: 15,2 %, 43,0 %)	
Pacienti s nejméně jedním potvrzeným relapsem	29,3 %	39,4 %
Sekundární kritéria hodnocení		
Potvrzená progrese invalidity (Confirmed Disability Accumulation - CDA) ^b	n=567	n=566
Pacienti ^b s 12týdenní CDA	10,8 %	13,2 %
Snížení relativního rizika ^c	17 % (p=0,2939) (95% CLs: -18 %, 42 %)	
Pacienti ^b s 24týdenní CDA	8,7 %	10,5 %
Snížení relativního rizika ^c	16 % (p=0,3720) (95% CLs: -24 %, 43 %)	
Kritéria hodnocení založená na NMR		
Kumulativní počty kombinovaných jedinečných aktivních lézí (Combined Unique Active Lesions - CUALs)	n=539	n=536
Střední hodnota počtu CUAL za rok ^d	1,41	3,16
Relativní snížení	56 % (p<0,0001)* (95% CLs: 45,8 %, 63,6 %)	

Všechny analýzy jsou založeny na úplném analyzovaném souboru (FAS), který zahrnuje všechny randomizované pacienty. „n“ označuje počet pacientů zařazených do každé analýzy kritéria hodnocení podle léčebné skupiny.

^a Definováno jako potvrzené relapsy za rok do konce studie (negativní binomiální regresní model se stratifikací proměnných (EDSS ≤ 3,5 versus EDSS > 3,5; chorobu modifikující léčba (DMT) během posledních 2 let před randomizací [Ano/Ne]) a počet relapsů za rok před vstupem do studie (<=1, >=2) jako kovariáty)

^b Založeno na době do první 12týdenní/24týdenní příhody CDA do konce studie (Kaplan-Meierovy odhady ve 108. týdnu)

^c Definováno jako doba do 12týdenní/24týdenní CDA od zahájení do konce studie (stratifikovaný Coxův proporční model rizik, hodnota p je založena na stratifikovaném log rank testu). Obě dvě předem plánované nepřímé srovnávací metody prokázaly ve srovnání s placebem konzistentní klinicky významný účinek ponesimodu na dobu do první 12týdenní CDA, přístup Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) prokázal, že ponesimod ve srovnání s placebem snižoval 12týdenní CDA o 40 % (poměr rizik: 0,60 [95% interval spolehlivosti: 0,34, 1,05]) a Model-Based Meta-Analysis (MBMA) prokázala, že v porovnání s placebem ponesimod snižoval riziko 12týdenní CDA o 39 % (poměr rizik: 0,61 [95% CLs: 0,47, 0,80]).

^d Definováno jako nové léze Gd+ T1 plus nové nebo zvětšující se T2 léze [léze se nezapočítávají dvakrát] za rok od zařazení do studie do 108. týdne (Negativní binomiální regresní model se stratifikačními faktory a Gd+ T1 lézemi (přítomny/nepřítomny) při zahájení jako kovariátami)

* statisticky významný podle předem definované strategie testování multiplicity, CLs: limity spolehlivosti

Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ponvory u jedné nebo více podskupin pediatriké populace při léčbě roztroušené sklerózy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ponesimodu je u zdravých subjektů a subjektů s roztroušenou sklerózou podobná. Farmakokinetický profil ponesimodu vykazoval mezi subjekty „nízkou až střední“ variabilitu, přibližně 6 % až 33 %, a „nízkou“ variabilitu u jednotlivých subjektů, přibližně 12 % až 20 %.

Absorpce

Doba do dosažení maximálních plasmatických koncentrací ponesimodu je 2 - 4 hodiny po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost perorální 10mg dávky je 83,8 %.

Vliv potravy

Potrava nemá na farmakokinetiku ponesimodu klinicky relevantní účinek, proto lze ponesimod užívat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Po intravenózním podání zdravým subjektům je distribuční objem ponesimodu v ustáleném stavu 160 l.

Ponesimod se silně váže na plasmatické proteiny (> 99 %) a je převážně (78,5 %) distribuován v plasmatické frakci celé krve. Studie na zvířatech ukazují, že ponesimod snadno prostupuje hematoencefalickou bariérou.

Biotransformace

Ponesimod se u lidí před vyloučením rozsáhle metabolizuje, i když v plasmě byl hlavní cirkulující složkou nezměněný ponesimod. V lidské plasmě byly rovněž identifikovány dva neaktivní cirkulující metabolity, M12 a M13. M13 představuje přibližně 20 % a M12 6 % celkové expozice související s léčivem. Oba metabolity jsou při koncentracích dosahovaných terapeutickými dávkami ponesimodu na receptorech S1P neaktivní.

In vitro studie na preparátech z lidských jater naznačují, že k metabolizaci ponesimodu dochází prostřednictvím několika různých enzymatických systémů, včetně několika enzymů CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A a CYP4F12), UGT (zejména UGT1A1 a UGT2B7) a oxidačních enzymů mimo skupinu CYP450, bez převažujícího příspěvku některého z jednotlivých enzymů.

Vyšetření *in vitro* naznačují, že při terapeutické dávce 20 mg jednou denně ponesimod ani jeho metabolit M13 nevykazují žádný klinicky relevantní potenciál lékových interakcí pro enzymy CYP nebo UGT, ani pro transportéry.

Eliminace

Po jednorázovém intravenózním podání je celková clearance ponesimodu 3,8 l/hodinu. Eliminační poločas po perorálním podání je přibližně 33 hodin.

Po jednorázovém perorálním podání ¹⁴C-ponesimodu se 57 % až 80 % dávky vyloučilo stolicí (16 % jako nezměněný ponesimod) a 10 % až 18 % močí (žádný nezměněný ponesimod).

Linearita

Po perorálním podání ponesimodu se hodnoty C_{max} a AUC zvyšovaly přibližně úměrně dávce ve studovaném dávkovém rozmezí (1 - 75 mg). Ustálené hladiny jsou přibližně 2,0- až 2,6krát vyšší než hladiny po jedné dávce a dosahují se po 4 dnech podávání udržovací dávky ponesimodu.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávky potřebná. U dospělých subjektů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (odhadovaná clearance kreatininu (CrCl) stanovená pomocí Cockcroft-Gaultovy rovnice mezi 30-59 ml/min pro středně závažnou a <30 ml/min pro závažnou) nebyly žádné významné změny C_{max} a AUC ponesimodu ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (CrCl >90 ml/min). Vliv dialýzy na farmakokinetiku ponesimodu nebyl studován. Z důvodu vysoké míry vazby ponesimodu na plasmatické proteiny (více než 99 %) se nepředpokládá, že by dialýza narušovala koncentrace celkového a nenavázaného ponesimodu, přičemž na základě těchto úvah se žádné úpravy dávek nepředpokládají.

Porucha funkce jater

U dospělých subjektů bez RS s mírnou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída A, B, respektive C, n=8 pro každou kategorii) se v porovnání se zdravými subjekty hodnota $AUC_{0-\infty}$ ponesimodu zvýšila 1,3-, 2,0-, respektive 3,1krát. Na základě vyhodnocení populační farmakokinetiky u větší skupiny subjektů (n=1245), včetně 55 subjektů s RS s mírnou poruchou funkce jater (klasifikováno na základě kritéria National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group), bylo v porovnání se subjekty s normální funkcí jater odhadnuto 1,1násobné zvýšení $AUC_{0-\infty}$ ponesimodu.

Ponesimod je kontraindikován u pacientů se středně závažnou a závažnou poruchou funkce jater, protože může být zvýšeno riziko nežádoucích účinků.

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída A) není úprava dávkování potřebná.

Věk

Výsledky populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že věk (rozmezí: 17 až 65 let) nemá významný vliv na farmakokinetiku ponesimodu. Ponesimod nebyl zkoumán u starší populace (> 65 let).

Pohlaví

Pohlaví nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku ponesimodu.

Rasa

Mezi japonskými a bělošskými ani mezi černošskými a bělošskými subjekty nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní farmakokinetické rozdíly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V plicích byla u myši, potkanů a psů po 4 týdnech podávání ponesimodu pozorována přechodná adaptivní plicní histiocytóza a zvýšení hmotnosti plic, ty však po 13 až 52 týdnech podávání již nebyly přítomny nebo byly méně výrazné. V 4týdenních studiích toxicity byly u potkanů a psů identifikovány hladiny bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOAEL) nacházejících se na plicích, které souvisely s hodnotami C_{max} a AUC_{0-24} podobnými jako nebo nižšími než systémové expozice u lidí po doporučené humánní dávce (RHD) 20 mg/den.

U psa byly v srdci pozorovány arteriální léze vzniklé sekundárně na podkladě hemodynamických změn. Je známo, že pes je zvláště citlivý na hemodynamické změny v srdci a související toxicita tak může být druhově specifická a nemusí predikovat riziko pro lidi. Ve srovnání se systémovými expozicemi u lidí při RHD 20 mg/den byla NOAEL u psa 4,3 a 6,2násobkem systémových expozic u lidí na základě AUC_{0-24} a C_{max} , v uvedeném pořadí.

Genotoxicita a karcinogenita

Ponesimod neodhalil genotoxický potenciál *in vitro* a *in vivo*.

Na myších a potkanech byly provedeny studie perorální karcinogenity ponesimodu trvající až 2 roky. U potkanů nebyly pozorovány žádné neoplastické léze až do nejvyšší testované dávky odpovídající plasmatické expozici ponesimodu (AUC) dosahující 18,7násobku plasmatické expozice u lidí při RHD 20 mg. U myši ponesimod u všech ošetřovaných samců a u samic na vysoké dávce zvyšoval kombinovanou celkovou incidenci hemangiosarkomu a hemangiomu. Nejnižší testovaná dávka u samic je hladina bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOEL) na karcinogenesi, přičemž AUC_{0-24} je 2,4násobkem systémových expozic u lidí při RHD 20 mg.

Fertilita a reprodukční toxicita

Ponesimod neměl žádný vliv na fertilitu samců a samic potkanů při plasmatických expozicích (AUC) až přibližně 18 a 31 násobných (u samců a samic, v uvedeném pořadí) oproti plasmatickým expozicím u lidí při RHD 20 mg/den.

Pokud se ponesimod podával perorálně březím potkanům během období organogeneze, došlo k závažnému zhoršení embryofetálního přežití, růstu a morfologického vývoje. Byly rovněž pozorovány teratogenní účinky s velkými abnormalitami na skeletu a na viscerálních orgánech. Pokud se ponesimod během období organogeneze perorálně podával březím králíkům, byl zaznamenán lehký vzestup poimplantačních ztrát a nálezů na plodech (viscerálních a na skeletu). Plasmatická expozice (AUC) u potkanů a králíků při NOAEL (1 mg/kg/den u obou druhů) je nižší, než u lidí při RHD 20 mg/den.

Pokud se ponesimod podával perorálně samicím potkanů během březosti a laktace, bylo u potomstva při nejvyšší testované dávce pozorováno snížené přežití mláďat a snížené přírůstky na váze a opožděné pohlavní dozrávání. Fertilita u samic F1 byla snížena. AUC₀₋₂₄ při NOAEL 10 mg/kg/den je 1,2- až 1,5krát vyšší než u lidí při RHD 20 mg/den. Ponesimod byl přítomen v plasmě potomstva F1, což ukazuje na expozici z mléka kojících samic.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát
Mikrokrystalická celulóza
Povidon K 30
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium-lauryl-sulfát

Potah tablety

Hypromelóza 2910
Monohydrát laktózy
Makrogol 3350
Oxid titaničitý
Triacetin

Ponvory 3 mg potahované tablety

Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Ponvory 4 mg potahované tablety

Červený oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)

Ponvory 5 mg potahované tablety

Černý oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Ponvory 7 mg potahované tablety

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Ponvory 8 mg potahované tablety

Červený oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Ponvory 9 mg potahované tablety

Červený oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Ponvory 10 mg potahované tablety

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Ponvory 20 mg potahované tablety

Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Alu/alu blistr s vysoušedlem se skládá z laminované, za studena lisované hliníkové fólie s integrovaným vysoušedlem a laminované hliníkové protlačovací krycí fólie.

Zahajovací balení

Jedno blistrové balení se 14 potahovanými tabletami ke 2týdennímu léčebnému schématu obsahuje:

2 potahované tablety 2 mg

2 potahované tablety 3 mg

2 potahované tablety 4 mg

1 potahovanou tabletu 5 mg

1 potahovanou tabletu 6 mg

1 potahovanou tabletu 7 mg

1 potahovanou tabletu 8 mg

1 potahovanou tabletu 9 mg

3 potahované tablety 10 mg

Ponvory 20 mg potahované tablety (udržovací balení)

Balení po 28 potahovaných tabletách nebo vícečetné balení obsahující 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. května 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
 - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Ponvory na trh každého členského státu musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) s příslušnou národní autoritou dohodnout obsah a formát edukačního programu, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a všech dalších aspektů programu.

MAH zajistí, že v každém členském státě, kde se bude přípravek Ponvory prodávat, bude všem lékařům, kteří budou přípravek Ponvory předepisovat, poskytnut informační balíček pro zdravotnické pracovníky, který bude obsahovat následující položky:

- Informace, kde najít poslední verzi souhrnu údajů o přípravku (SmPC) Ponvory;
- Kontrolní seznam pro lékaře;
- Příručku pro pacienta/opatrovníka;
- Těhotenskou patientskou kartu.

Kontrolní seznam pro lékaře

Kontrolní seznam pro lékaře bude obsahovat následující klíčová sdělení:

- Zvyšování dávky při zahájení léčby:
 - Zahajte léčbu 1. den jednou 2mg tabletou podanou perorálně jednou denně a postupujte podle 14denního titračního schématu uvedeného v následující tabulce:

Titrační den	Denní dávka
1. a 2. den	2 mg
3. a 4. den	3 mg
5. a 6. den	4 mg
7. den	5 mg
8. den	6 mg
9. den	7 mg
10. den	8 mg
11. den	9 mg
12., 13. a 14. den	10 mg

Po dokončení titrace dávky se doporučuje udržovací dávka přípravku Ponvory jedna 20mg tableta užívaná perorálně jednou denně.

- Obnovení léčby přípravkem Ponvory po přerušení léčby během období titrace dávky nebo udržovací léčby:
 - Pokud se vynechají méně než 4 po sobě jdoucí dávky, léčbu obnovte první vynechanou dávkou.
 - Pokud se vynechají 4 nebo více po sobě jdoucích dávek, léčbu obnovte titračním režimem určeným pro 1. den (2 mg) (nové zahajovací balení).
- Pokud se během titračního období nebo období udržovací léčby vynechají 4 nebo více po sobě jdoucích dávek přípravku Ponvory, doporučuje se stejné sledování po první dávce, jako při zahájení léčby.
- Povinné požadavky před zahájením léčby:

Před první dávkou přípravku Ponvory:

- Natočte elektrokardiogram (EKG) za účelem stanovení potřeby monitorování po první dávce. U pacientů s určitými preexistujícími stavy se po první dávce doporučuje monitorování (viz níže).
- Zkontrolujte výsledky úplného krevního obrazu (CBC) s diferenciálním rozpočtem (včetně počtu lymfocytů) provedeným do 6 měsíců před zahájením léčby nebo po přerušení předchozí léčby.
- Během 6 měsíců před zahájením léčby proveďte testy jaterních funkcí (aminotransferázy, bilirubin).
- Před zahájením léčby zajistěte oftalmologické vyšetření očního pozadí včetně makuly. Léčba přípravkem Ponvory se nemá zahajovat u pacientů s makulárním edémem, dokud se stav neupraví.
- U žen ve fertilním věku musí být před zahájením léčby k dispozici negativní těhotenský test.
- U pacientů bez lékařsky potvrzené anamnézy planých neštovic nebo bez doloženého úplného očkování proti viru varicella zoster (VZV) proveďte test na protilátky proti VZV. Pokud bude negativní, doporučuje se nejméně 4 týdny před zahájením léčby přípravkem Ponvory očkování proti VZV, aby bylo dosaženo plného účinku očkování.
- U pacientů s těžkou aktivní infekcí se musí léčba přípravkem Ponvory odložit do vyléčení infekce.
- Zkontrolujte současnou nebo předchozí medikaci. V případě cytostatické, imunosupresivní nebo imunomodulační terapie nebo pokud je užívání těchto léčivých

přípravků v anamnéze, zvažte před zahájením léčby možné nezamýšlené aditivní účinky na imunitní systém.

- Zjistěte, zda pacienti neužívají léčivé přípravky, které by mohly zpomalovat srdeční frekvenci (SF) nebo atrioventrikulární (AV) vedení.

Monitorování při první dávce

- Doporučeno u pacientů se sinusovou bradykardií (SF < 55 tepů za minutu), AV blokádou prvního nebo druhého stupně (Mobitzův typ I) nebo infarktem myokardu v anamnéze nebo srdečním selháním více než 6 měsíců před zahájením léčby, kteří jsou ve stabilizovaném stavu.
 - Pacienty sledujte s ohledem na známky a příznaky bradykardie po dobu 4 hodin po první dávce, kdy se minimálně každou hodinu měří puls a krevní tlak.
 - U těchto pacientů po skončení 4hodinového pozorování natočte EKG.
 - V monitorování pokračujte do vymizení náleží, pokud:
 - SF je 4 hodiny po podání dávky < 45 tepů za minutu,
 - SF je 4 hodiny po podání dávky na nejnižší hodnotě po podání dávky nebo
 - EKG 4 hodiny po podání dávky vykazuje nový nástup AV blokády druhého nebo vyššího stupně.
 - Pokud je potřebná farmakologická léčba, pokračujte v monitorování přes noc a 4hodinové monitorování opakujte po druhé dávce.
- Před zahájením léčby přípravkem Ponvory je u následujících pacientů nutná konzultace s kardiologem, aby se stanovil celkový poměr přínosů a rizik a nejvhodnější strategie monitorování:
 - Pacienti s významným prodloužením intervalu QT (QTc >500 ms) nebo pacienti, kteří jsou již léčeni léčivými přípravky se známými arytmogenními účinky prodlužujícími interval QT (riziko torsades de pointes).
 - Pacienti s flutterem/fibrilací síní nebo arytmiemi léčenými antiarytmiky třídy Ia (např. chinidin, prokainamid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol).
 - Pacienti s nestabilní ischemickou chorobou srdeční, dekompenzovaným srdečním selháním, ke kterému došlo více než 6 měsíců před zahájením léčby, se srdeční zástavou v anamnéze, cerebrovaskulární chorobou (TIA, cévní mozková příhoda, ke kterým došlo více než 6 měsíců před zahájením léčby) a nekontrolovanou hypertenzí, protože významná bradykardie může být u těchto pacientů špatně tolerována, léčba se nedoporučuje.
 - Pacienti s AV blokádou druhého stupně Mobitzova typu II nebo s AV blokádou vyššího stupně, sick-sinus syndromem nebo se sinoatriální blokádou v anamnéze.
 - Pacienti s recidivující synkopou nebo symptomatickou bradykardií v anamnéze.
 - Pacienti současně užívající léky snižující SF (např. betablokátory, nedihydropyridinové blokátory kalciového kanálu [diltiazem a verapamil], a další léčiva, která mohou snižovat SF, jako je digoxin), zvažte případný přechod na léčivé přípravky, které SF nesnižují. Současné používání těchto léčivých přípravků během zahajování léčby přípravkem Ponvory může být spojeno s těžkou bradykardií a srdeční blokádou.
 - Přípravek Ponvory je kontraindikován u následujících pacientů:
 - Pacienti s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli z pomocných látek.
 - Pacienti ve stavu imunodeficience.
 - Pacienti, kteří během posledních 6 měsíců prodělali infarkt myokardu, nestabilní anginu pectoris, cévní mozkovou příhodu, TIA, dekompenzované srdeční selhání vyžadující hospitalizaci nebo srdeční selhání třídy III/IV dle New York Heart Association (NYHA).
 - Pacienti, kteří mají AV blokádu druhého stupně Mobitzova typu II, atrioventrikulární blokádu třetího stupně nebo sick-sinus syndrom, pokud pacient nemá funkční kardiostimulátor.
 - Pacienti se závažnými aktivními infekcemi a pacienti s aktivními chronickými infekcemi.
 - Pacienti s aktivními malignitami.

- Pacienti se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B a C).
 - Těhotné ženy a ženy ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci.
- Přípravek Ponvory snižuje počty lymfocytů v periferní krvi. Před zahájením léčby se mají u všech pacientů zkontrolovat výsledky úplného krevního obrazu (CBC) s diferenciálním rozpočtem (včetně počtu lymfocytů) získané během 6 měsíců před zahájením léčby nebo po vysazení předchozí léčby. Rovněž se doporučuje provádět hodnocení CBC pravidelně během léčby. Absolutní počty lymfocytů $< 0,2 \times 10^9/l$ vyžadují přerušeni podávání přípravku Ponvory, dokud jejich hladiny nedosáhnou $> 0,8 \times 10^9/l$, kdy lze o opětovném zahájení léčby přípravkem Ponvory uvažovat.
 - Přípravek Ponvory má imunosupresivní účinky, které pacienty predisponují k infekcím, včetně oportunních infekcí, jež mohou být fatální, a mohou zvyšovat riziko rozvoje malignit, zejména kožních. Pacienti s komorbiditami nebo známými rizikovými faktory, jako je předchozí imunosupresivní léčba, mají být pečlivě sledováni. Přerušeni léčby u pacientů se zvýšeným rizikem infekcí nebo malignit se má zvažovat individuálně.
 - Odložte zahájení léčby přípravkem Ponvory u pacientů se závažnými aktivními infekcemi, dokud nedojde k jejich vyřešení. V případě závažné infekce se má zvážit přerušeni léčby. Cytostatické, imunomodulační nebo imunosupresivní terapie se mají podávat opatrně kvůli riziku aditivních účinků na imunitní systém a to i u pacientů, kteří mají v anamnéze jejich předchozí použití. Ze stejného důvodu je třeba důkladně zvážit rozhodnutí o dlouhodobé souběžné léčbě kortikosteroidy a při přechodu z těchto léčivých přípravků se má vzít v úvahu jejich polčas a způsob účinku.
 - Doporučuje se opatrnost ohledně kožních malignit. Pacienty varujte před nechráněnou expozicí slunečnímu světlu a UV záření. Pacienti nemají být současně léčeni fototerapií ultrafialovým zářením B (UVB) ani fotochemoterapií pomocí psoralenu a ultrafialového záření A (PUVA). Pacienti se stávajícími kožními poruchami a pacienti s novými nebo měnícími se kožními lézemi mají být posláni k dermatologovi, aby stanovil příslušné sledování.
 - Pacienty je třeba poučit, aby během léčby a až 1 týden po poslední dávce přípravku Ponvory ošetřujícímu lékaři ihned hlásili známky a příznaky infekcí. Lékaři mají být také ostražiti, pokud jde o známky a příznaky infekcí.
 - Při podezření na kryptokokovou meningitidu (CM) se má léčba přípravkem Ponvory přerušit, dokud se kryptokoková infekce nevyloučí. Pokud se kryptokoková meningitida diagnostikuje, je třeba zahájit příslušnou léčbu.

U pacientů léčených jinými modulatory receptoru sfingosin-1-fosfátu (S1P) byly hlášeny případy fatální CM a diseminovaných kryptokokových infekcí.

- Lékaři mají věnovat pozornost klinickým známkám a příznakům nebo nálezům magnetické rezonance (MRI) poukazující na progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML), oportunní infekci mozku polyomavirem Johna Cunninghama. Při podezření na PML je třeba léčbu přípravkem Ponvory přerušit, dokud se PML nevyloučí. Pokud se PML potvrdí, je třeba léčbu přípravkem Ponvory vysadit.

U pacientů léčených jinými modulatory receptoru S1P a jinými terapiemi roztroušené sklerózy byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie.

- Použití živých atenuovaných vakcín může přinášet riziko infekce a je třeba se mu proto vyhnout během léčby přípravkem Ponvory a až 1 týden po ukončení léčby. Pokud je imunizace živou atenuovanou vakcínou potřebná, léčba přípravkem Ponvory se má přerušit na 1 týden před plánovanou vakcinací a na 4 týdny po ní.

- U všech pacientů se doporučuje oftalmologické vyšetření očního pozadí včetně makuly:
 - Před zahájením léčby přípravkem Ponvory.
 - Kdykoli během léčby přípravkem Ponvory, jsou-li pacientem pozorovány změny vidění. Léčba ponesimodem se nemá zahajovat u pacientů s makulárním edémem, dokud se problém nevyřeší. Pacienti, kteří mají vizuální příznaky makulárního edému musí být vyšetřeni; pokud se makulární edém potvrdí, léčba přípravkem Ponvory se má vysadit. Po vyléčení makulárního edému se před obnovením léčby mají zvážit potenciální přínosy a rizika přípravku Ponvory.
 - U pacientů s uveitidou v anamnéze nebo s onemocněním diabetes mellitus se má před zahájením léčby přípravkem Ponvory pravidelně vyšetřovat oční pozadí včetně makuly a během léčby se u nich má provádět následné sledování.
- Přípravek Ponvory je kontraindikován během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci.
 - Před zahájením léčby musí být u žen ve fertilním věku k dispozici negativní těhotenský test; v průběhu léčby se těhotenský test musí provádět ve vhodných intervalech.
 - Před zahájením a během léčby přípravkem Ponvory mají být ženy ve fertilním věku poučeny o možných závažných rizicích pro plod během léčby přípravkem Ponvory prostřednictvím těhotenské patientské karty.
 - Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Ponvory a nejméně 1 týden po jejím skončení používat účinnou antikoncepci.
 - Léčba přípravkem Ponvory se musí vysadit nejméně 1 týden před pokusem o početí.
 - Pokud se léčba přípravkem Ponvory vysadí kvůli těhotenství nebo pokusu o otěhotnění, může se aktivita nemoci vrátit.
 - Pokud žena otěhotní během léčby, musí se přípravek Ponvory ihned vysadit. Lékař poskytne poradenství ohledně rizika škodlivých účinků na plod souvisejícího s léčbou přípravkem Ponvory a provede následná vyšetření.
 - Přípravek Ponvory se během kojení nemá používat.
 - Lékařům se doporučuje zařazování těhotných patientek do registru Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring (POEM) k přípravku Ponvory, případně do něj pacientky mohou vstoupit samy.
- U pacientů užívajících přípravek Ponvory může dojít ke zvýšení hladiny aminotransferáz a bilirubinu. Před zahájením léčby se mají zkontrolovat výsledky testů jaterních funkcí získané během posledních 6 měsíců. Pacienti, u kterých se během léčby přípravkem Ponvory vyvinou příznaky dysfunkce jater, mají být sledováni z důvodu možné hepatotoxicity, a léčba se má přerušit, pokud se potvrdí významné poškození jater (např. alaninaminotransferáza [ALT] přesáhne trojnásobek horní hranice normálu a celkový bilirubin přesáhne dvojnásobek horní hranice normálu).
- Přípravek Ponvory může vyvolat pokles plicních funkcí. Pokud je klinicky indikováno, má se provést spirometrické vyšetření respiračních funkcí během léčby přípravkem Ponvory.
- Během léčby přípravkem Ponvory se má pravidelně sledovat krevní tlak.
- U pacientů léčených přípravkem Ponvory byly hlášeny epileptické záchvaty. Lékaři mají sledovat riziko epileptických záchvatů, zejména u pacientů s potvrzenou anamnézou epileptických záchvatů nebo s epilepsií v rodinné anamnéze.
- U pacientů léčených modulátorem receptoru S1P byly hlášeny vzácné případy posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu (PRES). Pokud se u pacientů léčených přípravkem Ponvory vyvinou neočekávané neurologické nebo psychiatrické známky nebo příznaky, známky nebo příznaky naznačující zvýšení nitrolebního tlaku nebo zrychlené zhoršení neurologického stavu, má se bezodkladně naplánovat kompletní tělesné a neurologické vyšetření a zvážit MRI. Příznaky PRES jsou obvykle reverzibilní, ale mohou se rozvinout do ischemické mrtvice nebo

krvácení do mozku. Opožděná diagnóza a léčba mohou vést k trvalým neurologickým následkům. Při podezření na PRES se má přípravek Ponvory vysadit.

Příručka pro pacienta/opatrovníka

Příručka pro pacienta/opatrovníka bude obsahovat následující klíčová sdělení:

- Co je přípravek Ponvory a jak funguje.
 - Co je roztroušená skleróza.
 - Pacienti si mají před zahájením léčby důkladně přečíst příbalovou informaci a uschovat ji pro případ, že by do ní potřebovali během léčby nahlédnout.
 - Pacientům se před podáním první dávky přípravku Ponvory má natočit EKG vyšetření, aby se určilo, zda je potřebné sledování po první dávce. EKG vyšetření se má natočit i před opětovným zahájením léčby, kdy jsou vynechány 4 nebo více po sobě jdoucích dávek.
 - Při zahajování léčby přípravkem Ponvory mají pacienti použít zahajovací balení a mají dodržet 14denní titrační schéma.
 - Pacienti mají ihned po první dávce přípravku Ponvory hlásit svému ošetřujícímu lékaři jakékoli známky a příznaky poukazující na pomalou srdeční frekvenci (např. závrať, vertigo, nauzea a palpitace).
 - Pacienti mají kontaktovat svého ošetřujícího lékaře v případě přerušení léčby (tj. při vynechání 4 nebo více po sobě jdoucích dávek). Pacienti nemají léčbu přípravkem Ponvory obnovovat bez porady se svým lékařem, protože může být potřeba, aby léčbu obnovili pomocí nového zahajovacího balení.
 - Před podáním první dávky přípravku Ponvory musí pacienti podstoupit kontrolu krevního obrazu (ne starší 6 měsíců nebo po přerušení předchozí léčby).
 - Pacienti, kteří dosud nebyli infikováni VZV (plané neštovice) nebo kteří dosud nebyli proti VZV očkováni se mají testovat a pokud je to třeba, doporučuje se, aby se nechali nejméně 4 týdny před zahájením léčby přípravkem Ponvory očkovat.
 - Pacienti mají během léčby přípravkem Ponvory a až 1 týden po poslední dávce přípravku Ponvory svému ošetřujícímu lékaři ihned hlásit všechny známky a příznaky infekce.
 - Před zahájením léčby se má vyšetřit pacientův zrak, pacienti mají během léčby přípravkem Ponvory a až 1 týden po jejím skončení svému ošetřujícímu lékaři ihned hlásit všechny známky a příznaky zhoršení vidění.
 - Přípravek Ponvory se nesmí používat během těhotenství, ani u žen v plodném věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Ženy v plodném věku:
 - Mají být informovány svým ošetřujícím lékařem o riziku škodlivých účinků na plod spojených s léčbou přípravkem Ponvory, jak před zahájením léčby přípravkem Ponvory, tak pravidelně poté.
 - Mají mít před zahájením léčby přípravkem Ponvory negativní těhotenský test.
 - Mají během léčby přípravkem Ponvory a nejméně 1 týden po skončení léčby přípravkem Ponvory používat účinnou antikoncepci. Pacientkám se doporučuje, aby si o spolehlivých antikoncepčních metodách promluvily se svým lékařem.
 - Mají být svým ošetřujícím lékařem informovány, že při ukončení léčby přípravkem Ponvory kvůli těhotenství nebo pokusu o početí se může aktivita nemoci vrátit.
 - Mají svému ošetřujícímu lékaři ihned hlásit každé otěhotnění (chtěné i nechtěné), k němuž dojde během léčby přípravkem Ponvory nebo do 1 týdne po ukončení léčby přípravkem Ponvory.
 - Mají léčbu přípravkem Ponvory ihned ukončit, pokud během léčby otěhotní.
 - Během kojení nemají přípravek Ponvory užívat.
- Další informace a pokyny týkající se antikoncepce, těhotenství a kojení naleznete v těhotenské patientské kartě .
- Před zahájením léčby se mají provést testy jaterních funkcí; pacienti mají svého ošetřujícího lékaře ihned informovat o všech známkách nebo příznacích dysfunkce jater (např. nauzea, zvracení, bolest v oblasti břicha, únava, ztráta chuti k jídlu, zežloutnutí kůže nebo bělma očí, tmavá moč).

- Pacienti mají svému ošetřujícímu lékaři ihned hlásit všechny známky nebo příznaky nových nebo zhoršujících se dýchacích problémů (např. dušnost).
- Během léčby přípravkem Ponvory se má pravidelně sledovat krevní tlak.
- U pacientů léčených přípravkem Ponvory byly hlášeny případy rakoviny kůže. Pacienti mají omezit expozici slunečnímu světlu a UV záření, například nošením ochranných oděvů a pravidelným používáním opalovacích krémů s vysokým ochranným faktorem. Pacienti mají svého ošetřujícího lékaře ihned informovat, pokud se vyvinou jakékoli kožní uzlíky (např. lesklé, perleťové uzlíky), skvrny nebo otevřené léze, které se během týdnů nezahojí. Příznaky rakoviny kůže mohou zahrnovat abnormální růst nebo změny kožní tkáně (např. neobvyklá znaménka), kdy v průběhu času dochází ke změně barvy, tvaru nebo velikosti.
- Pacienti mají svého ošetřujícího lékaře informovat o epilepsii ve vlastní nebo v rodinné anamnéze.
- Pacienti mají svému ošetřujícímu lékaři ihned hlásit všechny známky nebo příznaky naznačující PRES (tj. náhlé těžké bolesti hlavy, náhlou zmatenost, náhlou ztrátu zraku nebo jiné změny vidění, epileptický záchvat).

Těhotenská patientská karta

Těhotenská patientská karta určená ženám v plodném věku bude obsahovat následující klíčová sdělení:

- Přípravek Ponvory je kontraindikován během těhotenství a u žen v plodném věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci.
- Ošetřující lékaři poskytnou poučení ohledně škodlivých účinků přípravku Ponvory na plod a ohledně nezbytných opatření k minimalizaci tohoto rizika před zahájením léčby a pravidelně poté.
- Ženy v plodném věku musí během léčby přípravkem Ponvory a nejméně 1 týden po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Pacientkám se doporučuje, aby si o spolehlivých antikoncepčních metodách promluvily se svým lékařem.
- Před zahájením léčby přípravkem Ponvory musí ošetřující lékař provést těhotenský test a potvrdit jeho negativní výsledek. Během léčby se těhotenské testy musí v příhodných intervalech opakovat.
- Pokud žena otěhotní, má podezření, že je těhotná nebo chce otěhotnět, musí se léčba přípravkem Ponvory ihned ukončit a musí vyhledat lékařskou radu ohledně rizika škodlivých účinků na plod. Je zapotřebí provést následná vyšetření. Pacientky mají okamžitě informovat svého předepisujícího lékaře o jakémkoli těhotenství (zamýšleném nebo nezamýšleném), ke kterému dojde během léčby přípravkem Ponvory nebo do 1 týdne po ukončení léčby přípravkem Ponvory.
- Přípravek Ponvory se musí vysadit nejméně 1 týden před pokusem o otěhotnění.
- Pokud se léčba přípravkem Ponvory ukončí kvůli těhotenství nebo pokusu o otěhotnění, může se aktivita nemoci vrátit.
- Ženám exponovaným přípravku Ponvory během těhotenství se rázně doporučuje, aby se přihlásily do programu Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring (POEM) k přípravku Ponvory, který sleduje výsledky těhotenství.
- Během kojení by se přípravek Ponvory nemá užívat.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA ZAHAJOVACÍHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ponvory 2 mg potahované tablety
Ponvory 3 mg potahované tablety
Ponvory 4 mg potahované tablety
Ponvory 5 mg potahované tablety
Ponvory 6 mg potahované tablety
Ponvory 7 mg potahované tablety
Ponvory 8 mg potahované tablety
Ponvory 9 mg potahované tablety
Ponvory 10 mg potahované tablety
ponesimod

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 2mg potahovaná tableta obsahuje 2 mg ponesimodu

Jedna 3mg potahovaná tableta obsahuje 3 mg ponesimodu

Jedna 4mg potahovaná tableta obsahuje 4 mg ponesimodu

Jedna 5mg potahovaná tableta obsahuje 5 mg ponesimodu

Jedna 6mg potahovaná tableta obsahuje 6 mg ponesimodu

Jedna 7mg potahovaná tableta obsahuje 7 mg ponesimodu

Jedna 8mg potahovaná tableta obsahuje 8 mg ponesimodu

Jedna 9mg potahovaná tableta obsahuje 9 mg ponesimodu nebo

Jedna 10mg potahovaná tableta obsahuje 10 mg ponesimodu

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Zahajovací balení

14 potahovaných tablet

Jedno balení se 14 potahovanými tabletami ke 2týdennímu léčebnému schématu obsahuje:

2 potahované tablety přípravku Ponvory 2 mg

2 potahované tablety přípravku Ponvory 3 mg

- 2 potahované tablety přípravku Ponvory 4 mg
- 1 potahovanou tabletu přípravku Ponvory 5 mg
- 1 potahovanou tabletu přípravku Ponvory 6 mg
- 1 potahovanou tabletu přípravku Ponvory 7 mg
- 1 potahovanou tabletu přípravku Ponvory 8 mg
- 1 potahovanou tabletu přípravku Ponvory 9 mg
- 3 potahované tablety přípravku Ponvory 10 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K perorálnímu podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1550/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

VNĚJŠÍ POUZDRO ZAHAJOVACÍHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ponvory 2 mg potahované tablety
Ponvory 3 mg potahované tablety
Ponvory 4 mg potahované tablety
Ponvory 5 mg potahované tablety
Ponvory 6 mg potahované tablety
Ponvory 7 mg potahované tablety
Ponvory 8 mg potahované tablety
Ponvory 9 mg potahované tablety
Ponvory 10 mg potahované tablety
ponesimod

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Zahajovací balení

Jedno balení se 14 potahovanými tabletami ke 2týdennímu léčebnému schématu obsahuje:

2 potahované tablety přípravku Ponvory 2 mg
2 potahované tablety přípravku Ponvory 3 mg
2 potahované tablety přípravku Ponvory 4 mg
1 potahovanou tabletu přípravku Ponvory 5 mg
1 potahovanou tabletu přípravku Ponvory 6 mg
1 potahovanou tabletu přípravku Ponvory 7 mg
1 potahovanou tabletu přípravku Ponvory 8 mg
1 potahovanou tabletu přípravku Ponvory 9 mg
3 potahované tablety přípravku Ponvory 10 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

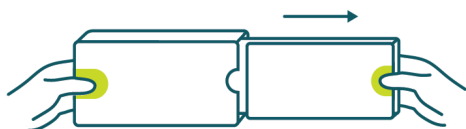
K perorálnímu podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

(1) Stlačte a držte



(2) Vytáhněte



6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1550/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

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

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

VNITŘNÍ POUZDRO ZAHAJOVACÍHO BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ponvory 2 mg potahované tablety
Ponvory 3 mg potahované tablety
Ponvory 4 mg potahované tablety
Ponvory 5 mg potahované tablety
Ponvory 6 mg potahované tablety
Ponvory 7 mg potahované tablety
Ponvory 8 mg potahované tablety
Ponvory 9 mg potahované tablety
Ponvory 10 mg potahované tablety
ponesimod

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Užívejte jednu tabletu denně

Rozevřete



Přeložte a uzavřete



Datum zahájení

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

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR ZAHAJOVACÍHO BALENÍ (3 blistry uzavřené ve vnitřním pouzdře)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ponvory 2 mg potahované tablety
Ponvory 3 mg potahované tablety
Ponvory 4 mg potahované tablety
Ponvory 5 mg potahované tablety
Ponvory 6 mg potahované tablety
Ponvory 7 mg potahované tablety
Ponvory 8 mg potahované tablety
Ponvory 9 mg potahované tablety
Ponvory 10 mg potahované tablety
ponesimod

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA 20 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ponvory 20 mg potahované tablety
ponesimod

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg ponesimodu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K perorálnímu podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1550/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ponvory 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

VNĚJŠÍ POUZDRO 20 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ponvory 20 mg potahované tablety
ponesimod

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg ponesimodu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K perorálnímu podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

(1) Stlačte a držte



(2) Vytáhněte



6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1550/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ponvory 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

VNITŘNÍ POUZDRO 20 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ponvory 20 mg potahované tablety
ponesimod

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Užívejte jednu tabletu denně

Rozevřete



Přeložte a uzavřete



Datum zahájení

TÝDEN 1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

TÝDEN 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

TÝDEN 3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

TÝDEN 4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR 20 mg (2 blistry uzavřené ve vnitřním pouzdře)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ponvory 20 mg potahované tablety
ponesimod

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA 20 mg VÍCEČETNÉ BALENÍ (S BLUE BOXEM)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ponvory 20 mg potahované tablety
ponesimod

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg ponesimodu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícečetné balení: 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K perorálnímu podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1550/003 84 tablet (3 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ponvory 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

VNĚJŠÍ POUZDRO 20 mg VÍCEČETNÉ BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ponvory 20 mg potahované tablety
ponesimod

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg ponesimodu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další údaje naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 potahovaných tablet. Součást vícečetného balení. Nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

K perorálnímu podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

(1) Stlačte a držte



(2) Vytáhněte



6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1550/003 84 tablet (3 balení po 28)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ponvory 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

VNITŘNÍ POUZDRO 20 mg VÍCEČETNÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ponvory 20 mg potahované tablety
ponesimod

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

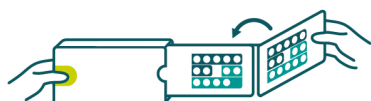
5. JINÉ

Užívejte jednu tabletu denně

Rozevřete



Přeložte a uzavřete



Datum zahájení

TÝDEN 1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

TÝDEN 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

TÝDEN 3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

TÝDEN 4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR 20 mg (2 blistry uzavřené ve vnitřním pouzdře) VÍCEČETNÉ BALENÍ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ponvory 20 mg potahované tablety
ponesimod

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Ponvory 2 mg potahované tablety
Ponvory 3 mg potahované tablety
Ponvory 4 mg potahované tablety
Ponvory 5 mg potahované tablety
Ponvory 6 mg potahované tablety
Ponvory 7 mg potahované tablety
Ponvory 8 mg potahované tablety
Ponvory 9 mg potahované tablety
Ponvory 10 mg potahované tablety
Ponvory 20 mg potahované tablety
ponesimod

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ponvory a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ponvory užívat
3. Jak se přípravek Ponvory užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ponvory uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ponvory a k čemu se používá

Co je přípravek Ponvory

Přípravek Ponvory obsahuje léčivou látku ponesimod. Ponesimod patří do skupiny léčiv nazývaných modulátory receptoru sfinhosin-1-fosfátu (S1P).

K čemu se přípravek Ponvory používá

Přípravek Ponvory se používá k léčbě dospělých s „relabující formou roztroušené sklerózy“ (RRS) s aktivní nemocí. Při RRS je nemoc aktivní, pokud dochází k relapsům (opakovaným záchvatům) nebo pokud výsledky NMR (nukleární magnetická rezonance) ukazují známky zánětu.

Co je roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (RS) postihuje nervy v mozku a míše (centrální nervový systém).

U RS nefunguje imunitní systém (jeden z hlavních obranných systémů těla) správně. Imunitní systém napadá ochrannou vrstvu kolem nervových buněk nazývanou myelinová pochva – to vede k zánětu. Tento rozpad myelinové pochvy (nazývaný demyelinizace) brání nervům v řádném fungování.

Příznaky roztroušené sklerózy závisí na tom, která část mozku a míchy je postižena. Mohou zahrnovat problémy s chůzí a rovnováhou, slabost, necitlivost, dvojité vidění a rozmazané vidění, špatnou koordinaci pohybů a problémy s močovým měchýřem.

Příznaky relapsu mohou po jeho odeznění zcela vymizet – ale některé problémy mohou přetrvávat.

Jak přípravek Ponvory účinkuje

Přípravek Ponvory snižuje v krvi počty cirkulujících lymfocytů, což je typ bílých krvinek, které se podílejí na imunitním systému. Dělá to tak, že je zadržuje v lymfoidních orgánech (lymfatických uzlinách). To znamená, že k napadení myelinové pochvy kolem nervů v mozku a míše je k dispozici méně lymfocytů.

Omezení poškození nervů u pacientů s RS snižuje počet záchvatů (relapsů) a zpomaluje zhoršování nemoci.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ponvory užívat

Přípravek Ponvory neužívejte, jestliže

- jste alergický(á) na ponesimod nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Vám váš lékař sdělil, že máte silně oslabený imunitní systém
- jste měl(a) během posledních 6 měsíců srdeční infarkt, bolest na hrudi nazývanou nestabilní angina pectoris, mozkovou mrtvici nebo „mini“ mozkovou mrtvici („hrozící“ mozkovou mrtvici neboli přechodný mozkový ischemický záchvat tj.transitorní ischemickou ataku, TIA) nebo jisté typy srdečního selhání.
- máte určité typy srdeční blokády (abnormální záznam srdce na EKG (elektrokardiogramu), obvykle se zpomaleným srdečním tepem) nebo nepravidelný nebo abnormální srdeční tep („arytmie“), pokud nemáte kardiostimulátor.
- máte těžkou aktivní infekci nebo aktivní chronickou infekci
- máte aktivní rakovinu
- máte středně závažné nebo závažné problémy s játry
- jste těhotná nebo jste žena ve věku, kdy můžete otěhotnět a nepoužíváte účinnou antikoncepci.

Pokud si nejste jistý(á), zda se Vás některý z výše uvedených stavů týká, poraďte se před tím, než začnete přípravek Ponvory užívat, se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Ponvory se poraďte se svým lékařem, pokud:

- máte nepravidelný nebo abnormální nebo zpomalený srdeční tep
- jste někdy měl(a) mrtvici nebo jiné onemocnění související s mozkovými cévami
- jste někdy náhle omdlel(a) (synkopa)
- máte horečku nebo infekci
- máte imunitní systém, který nesprávně funguje kvůli onemocnění nebo proto, že užíváte léky, které imunitní systém oslabují.
- jste nikdy neměl(a) plané neštovice (varicella), ani jste proti nim nebyl(a) očkovan(a). váš lékař může udělat krevní test na virus planých neštovic. Před tím, než začnete přípravek Ponvory užívat, možná budete muset podstoupit úplné očkování proti planým neštovicím a pak vyčkat 1 měsíc.
- máte dýchací problémy (jako je závažné onemocnění dýchacích cest, plicní fibróza nebo chronická obstrukční plicní nemoc)
- máte problémy s játry
- máte cukrovku. Pravděpodobnost rozvoje onemocnění sítnice tzv. makulárního edému (viz níže) je u pacientů s cukrovkou vyšší.
- máte problémy s očima – zvláště zánět oka nazývaný uveitida
- máte vysoký krevní tlak.

Pokud se Vás něco z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se před tím, než začnete přípravek Ponvory užívat, se svým lékařem.

Svého lékaře ihned informujte, pokud se u Vás během užívání přípravku Ponvory objeví některý z následujících nežádoucích účinků.

Zpomalený srdeční tep (bradykardie nebo bradyarytmie)

Přípravek Ponvory může zpomalovat srdeční tep – zvláště po první dávce. Před tím, než užijete první dávku přípravku Ponvory nebo před tím, než znovu obnovíte léčbu přípravkem Ponvory po jejím předchozím přerušení, je třeba si nechat natočit elektrokardiogram (EKG, ke kontrole elektrické aktivity srdce).

- Pokud máte zvýšené riziko nežádoucích účinků v důsledku zpomalení srdečního tepu, může Váš lékař nejméně 4 hodiny po první dávce přípravku Ponvory sledovat Váš srdeční tep a krevní tlak.
- Po uplynutí 4 hodin Vám také natočí EKG. Pokud budete stále mít velmi pomalý nebo zpomalující se tep, může být potřeba Vás sledovat dokud se tyto problémy nevyřeší.

Infekce

Přípravek Ponvory může zvyšovat riziko závažných infekcí, jež mohou být život ohrožující. Přípravek Ponvory snižuje počty lymfocytů ve Vaší krvi. Tyto buňky bojují s infekcí. Jejich počty se obvykle vrátí k normálu během 1 týdne po ukončení léčby. Lékař má před tím, než začnete přípravek Ponvory užívat, zkontrolovat Váš nedávný krevní test na krvinky.

Ihned se obraťte na svého lékaře pokud máte během léčby přípravkem Ponvory nebo 1 týden po poslední dávce přípravku Ponvory některý z těchto příznaků infekce:

- horečka
- únava
- bolesti těla
- zimnice
- pocit na zvracení (nevolnost)
- zvracení
- bolest hlavy s horečkou, ztuhnutí šíje, citlivost na světlo, pocit na zvracení, zmatenost (může jít o příznaky meningitidy, což je infekce mozkomíšních plen).

Makulární edém

Přípravek Ponvory může vyvolávat problémy se zrakem nazývané makulární edém (hromadění tekutiny v zadní části oka (sítnici), jež může vést ke změnám vidění, včetně slepoty).

Příznaky makulárního edému se mohou podobat zrakovým příznakům při atace RS (nazývané „zánět očního nervu“). V časných stádiích nemusí být příznaky žádné. Svého lékaře zcela určitě informujte o všech změnách vidění. Pokud se makulární edém objeví, obvykle je to během prvních 6 měsíců po zahájení léčby přípravkem Ponvory.

Lékař Vám má vyšetřit zrak před zahájením léčby přípravkem Ponvory a také kdykoli během léčby, když zjistíte změnu vidění. Riziko makulárního edému je vyšší, pokud máte cukrovku nebo jste měl(a) zánět oka nazývaný uveitida.

Ihned se obraťte na svého lékaře, pokud Vás postihne cokoli z následujícího:

- rozostřenost nebo stíny ve středu zrakového pole
- slepá skvrna v centru zrakového pole
- citlivost na světlo
- neobvykle zabarvené (s odstíny) vidění

Problémy s játry

Přípravek Ponvory může způsobit problémy s játry. Váš lékař má před zahájením léčby přípravkem Ponvory provést krevní testy ke kontrole funkce jater.

Ohled se obraťte na svého lékaře, pokud máte některý z následujících příznaků postižení jater:

- pocit na zvracení (nevolnost)
- zvracení
- bolest žaludku
- únava
- ztráta chuti k jídlu
- zežloutnutí kůže nebo bělma očí
- tmavá moč.

Zvýšený krevní tlak

Jelikož přípravek Ponvory může zvyšovat krevní tlak, má Váš lékař krevní tlak během léčby přípravkem Ponvory pravidelně kontrolovat.

Vystavování se slunci a ochrana před sluncem

Jelikož přípravek Ponvory může zvyšovat riziko rakoviny, máte omezit vystavování se slunci a UV (ultrafialovému) záření tím, že budete

- nosit ochranný oděv
- pravidelně používat opalovací krém s vysokým ochranným faktorem.

Problémy s dýcháním

Někteří lidé, kteří užívají přípravek Ponvory, trpí dušností. Pokud se u Vás objeví nové problémy s dýcháním nebo se stávající problémy s dýcháním zhorší, ihned se obraťte na svého lékaře.

Otok a zúžení krevních cév v mozku

U léčiv, které působí podobně jako přípravek Ponvory, se objevil stav nazývaný PRES (syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci). Příznaky PRES se obvykle zlepšují, když přestanete užívat přípravek Ponvory. Pokud se však neléčí, může vést k mozkové mrtvici.

Ihned se obraťte na svého lékaře, pokud máte některý z následujících příznaků:

- náhlá silná bolest hlavy
- náhlá zmatenost
- náhlá ztráta zraku nebo jiné změny vidění
- epileptický záchvat.

Zhoršení roztroušené sklerózy po vysazení přípravku Ponvory

Při vysazení přípravku Ponvory se mohou příznaky roztroušené sklerózy vrátit. V porovnání se stavem před léčbou nebo během ní mohou být horší. Před tím, než přípravek Ponvory vysadíte, se vždy poraďte se svým lékařem. Pokud se u Vás po vysazení přípravku Ponvory příznaky roztroušené sklerózy zhorší, sdělte to svému lékaři.

Děti a dospívající

Přípravek Ponvory nebyl u dětí a dospívajících studován, proto se jeho použití u dětí a dospívajících ve věku nižším než 18 let nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Ponvory

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků na předpis, volně prodejných léků, vitaminů a bylinných doplňků. Svého lékaře zvláště informujte, pokud užíváte:

- léky na kontrolu srdečního rytmu (antiarytmika), krevního tlaku (antihypertenziva) nebo na srdeční tep (jako jsou blokátory kalciových kanálů nebo betablokátory, které mohou zpomalovat Váš srdeční tep).
- Léky, které ovlivňují Váš imunitní systém, kvůli možnému přídavnému účinku na imunitní systém.

Očkovací látky a přípravek Ponvory

Svého lékaře informujte, pokud jste v nedávné době byl(a) očkovan(a) nebo pokud očkování plánujete. Během léčby přípravkem Ponvory byste se měl(a) vyvarovat očkování živou očkovací látkou. Pokud živou očkovací látku dostanete, mohl(a) byste dostat infekci, proti které by Vás očkovací látka měla chránit. Přípravek Ponvory je nutno vysadit 1 týden před a na 4 týdny po očkování živou očkovací látkou. Také platí, že jiné očkovací látky nemusí tak dobře fungovat, pokud se podají během léčby přípravkem Ponvory.

Těhotenství, antikoncepce a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

- Přípravek Ponvory neužívejte během těhotenství. Pokud je přípravek Ponvory používán během těhotenství, je zde riziko poškození nenarozeného dítěte.
- Neužívejte přípravek Ponvory, pokud usilujete o otěhotnění nebo pokud jste žena ve věku, kdy můžete otěhotnět a nepoužíváte účinnou antikoncepci.

Ženy ve věku, kdy mohou otěhotnět/Antikoncepce u žen

Pokud jste žena ve věku, kdy můžete otěhotnět:

- Před zahájením léčby přípravkem Ponvory Vás lékař bude informovat o riziku poškození nenarozeného dítěte a bude potřeba, abyste si nechala udělat těhotenský test, který ověří, že nejste těhotná.
- Během užívání přípravku Ponvory a 1 týden po jeho vysazení musíte používat účinnou antikoncepci.

O spolehlivých antikoncepčních metodách se poraďte se svým lékařem.

Pokud otěhotníte během užívání přípravku Ponvory, přestaňte užívat přípravek Ponvory a ihned informujte svého lékaře.

Pokud otěhotníte během 1 týdne po ukončení užívání přípravku Ponvory, poraďte se se svým lékařem.

Kojení

Během užívání přípravku Ponvory nemáte kojít. Tím se vyhnete riziku nežádoucích účinků na dítě, protože přípravek Ponvory může prostupovat do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by přípravek Ponvory měl vliv na Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek Ponvory obsahuje laktózu

Přípravek Ponvory obsahuje laktózu, což je typ cukru. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Ponvory obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Ponvory užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jak se přípravek užívá

- Přípravek Ponvory užívejte přesně podle pokynů svého lékaře. Neměňte dávku, ani nepřestávejte užívat přípravek Ponvory, pokud Vám to neřekne lékař.
- **Každý den užívejte pouze 1 tabletu.** Abyste si nezapomněli vzít svůj lék, užívejte ho každý den ve stejnou dobu.
- Tablety můžete užívat s jídlem nebo na lačno.

Zahajovací balení (14denní)

- Léčbu přípravkem Ponvory zahajujte **pouze** pomocí zahajovacího balení, se kterým se po dobu 14 dní bude dávka postupně zvyšovat. Účelem této titrační fáze je omezení nežádoucích účinků v důsledku zpomalení srdečního rytmu na začátku léčby.
- Zapište si datum, kdy jste začal(a) užívat lék, vedle 1. dne na zahajovacím balení přípravku Ponvory.
- Následně uvedené 14denní léčebné schéma dodržujte.

Den užívání zahajovacího balení	Denní dávka
1. den	2 mg
2. den	2 mg
3. den	3 mg
4. den	3 mg
5. den	4 mg
6. den	4 mg
7. den	5 mg
8. den	6 mg
9. den	7 mg
10. den	8 mg
11. den	9 mg
12. den	10 mg
13. den	10 mg
14. den	10 mg

Udržovací dávka

- **Po** ukončení užívání tablet ze zahajovacího balení pokračujte v léčbě 20mg udržovací dávkou.
- Zapište si datum, kdy jste začal(a) užívat 20mg udržovací dávku, vedle 1. týdne blistrového balení přípravku Ponvory.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Ponvory, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Ponvory, než jste měl(a), ihned se obraťte na svého lékaře nebo ihned jděte do nemocnice. S sebou vezměte balení léku a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Ponvory

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

- Pokud během užívání zahajovacího balení nebo udržovací dávky vynecháte až 3 tablety přípravku Ponvory po sobě, můžete v léčbě pokračovat užitím **první** dávky, kterou jste vynechal(a). Jakmile si vzpomenete, užíjte **1** tabletu, pak užívejte 1 tabletu za den, abyste pokračoval(a) dávkami zahajovacího balení nebo udržovacími dávkami podle plánu.

- Pokud během užívání zahajovacího balení nebo užívání udržovací dávky vynecháte 4 nebo více tablet přípravku Ponvory po sobě, musíte léčbu obnovit novým 14denním zahajovacím balením. Pokud vynecháte 4 nebo více dávek přípravku Ponvory, ihned se obraťte na svého lékaře. Zapište si datum, kdy jste lék začal(a) užívat, abyste věděl(a), že jste vynechal(a) 4 nebo více dávek po sobě.

Přípravek Ponvory nepřestávejte užívat bez předchozí rady s lékařem.

Přípravek Ponvory nezačínáte znovu užívat, pokud jste jej vysadil(a) na 4 nebo více dní v řadě, bez předchozí rady s lékařem. Léčbu bude potřeba obnovit pomocí nového zahajovacího balení. Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být nebo se mohou stát **závažnými**

Svého lékaře nebo lékárníka ihned informujte, pokud zaznamenáte některý z níže uvedených nežádoucích účinků, protože může jít o známky závažných nežádoucích účinků:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- infekce močových cest
- zánět průdušek
- chřipka
- virová infekce nosu, hrdla nebo hrudníku (virové infekce dýchacích cest)
- virová infekce
- infekce virem herpes zoster (pásový opar)
- plicní infekce (pneumonie)
- pocit otáčení (závrať)
- horečka
- hromadění tekutiny v zadní části oka (sítnici), jež může vyvolat změny vidění, včetně slepoty (makulární edém)
- epileptické záchvaty

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- pomalý srdeční tep

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- infekce v nose, nosních dutinách nebo hrdle (zánět nosohltanu, infekce dýchacích cest)
- zvýšená hladina jaterních enzymů v krvi (známka problémů s játry)
- nízký počet určitého typu bílých krvinek, nazývaných lymfocyty

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- vysoký krevní tlak
- bolest v zádech
- silný pocit únavy
- pocit točení hlavy
- dušnost
- vysoké hladiny cholesterolu v krvi
- bolest kloubů
- bolest v pažích nebo nohách

- deprese
- nespavost
- kašel
- svědění v nose, rýma nebo ucpaný nos, infekce nebo podráždění hrdla (zánět hrtanu nebo hltanu), infekce nosních dutin (zánět vedlejších nosních dutin)
- pocit úzkosti (úzkost)
- snížené čítí, zvláště kožní
- zvýšená hladina bílkoviny v krvi, jež může ukazovat na infekci nebo zánět (zvýšení C-reaktivního proteinu)
- pocit ospalosti
- poruchy trávení (dyspepsie)
- otok rukou, kotníků nebo nohou
- migréna
- podvrtnutí
- nepříjemné pocity na hrudi

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- vysoká hladina draslíku v krvi
- otok kloubu
- sucho v ústech

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku

5. Jak přípravek Ponvory uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a fólii blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ponvory obsahuje

- Léčivou látkou je ponosimod
- Pomocnými látkami jsou:
Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelózy, monohydrát laktózy (viz část „Přípravek Ponvory obsahuje laktózu“), magnesium-stearát, mikrokrytalická celulóza, povidon K 30, koloidní bezvodý oxid křemičitý a natrium-lauryl-sulfát.

Potah tablety

Hypromelóza 2910, monohydrát laktózy, makrogol 3350, oxid titaničitý a triacetin

Ponvory 3 mg potahované tablety

Červený oxid železitý (E 172) a žlutý oxid železitý (E 172)

Ponvory 4 mg potahované tablety

Červený oxid železitý (E 172) a černý oxid železitý (E 172)

Ponvory 5 mg potahované tablety

Černý oxid železitý (E 172) a žlutý oxid železitý (E 172)

Ponvory 7 mg potahované tablety

Červený oxid železitý (E 172) a žlutý oxid železitý (E 172)

Ponvory 8 mg potahované tablety

Červený oxid železitý (E 172) a černý oxid železitý (E 172)

Ponvory 9 mg potahované tablety

Červený oxid železitý (E 172) a černý oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172)

Ponvory 10 mg potahované tablety

Červený oxid železitý (E 172) a žlutý oxid železitý (E 172)

Ponvory 20 mg potahované tablety

Žlutý oxid železitý (E 172)

Jak přípravek Ponvory vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Ponvory 2 mg potahované tablety jsou bílé, okrouhlé, bikonvexní potahované tablety o průměru 5 mm s "2" na jedné straně a obloukem na druhé straně.

Přípravek Ponvory 3 mg potahované tablety jsou červené, okrouhlé, bikonvexní potahované tablety o průměru 5 mm s "3" na jedné straně a obloukem na druhé straně.

Přípravek Ponvory 4 mg potahované tablety jsou nachové, okrouhlé, bikonvexní potahované tablety o průměru 5 mm s "4" na jedné straně a obloukem na druhé straně.

Přípravek Ponvory 5 mg potahované tablety jsou zelené, okrouhlé, bikonvexní potahované tablety o průměru 8,6 mm s "5" na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

Přípravek Ponvory 6 mg potahované tablety jsou bílé, okrouhlé, bikonvexní potahované tablety o průměru 8,6 mm s "6" na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

Přípravek Ponvory 7 mg potahované tablety jsou červené, okrouhlé, bikonvexní potahované tablety o průměru 8,6 mm s "7" na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

Přípravek Ponvory 8 mg potahované tablety jsou nachové, okrouhlé, bikonvexní potahované tablety o průměru 8,6 mm s "8" na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

Přípravek Ponvory 9 mg potahované tablety jsou hnědé, okrouhlé, bikonvexní potahované tablety o průměru 8,6 mm s "9" na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

Přípravek Ponvory 10 mg potahované tablety jsou oranžové, okrouhlé, bikonvexní potahované tablety o průměru 8,6 mm s "10" na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

Přípravek Ponvory 20 mg potahované tablety jsou žluté, okrouhlé, bikonvexní potahované tablety o průměru 8,6 mm s "20" na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

Zahajovací balení přípravku Ponvory (konfigurace v pouzdrech)

Jedno blistrové balení se 14 potahovanými tabletami pro 2týdenní léčebné schéma obsahuje:

2 potahované tablety se 2 mg

2 potahované tablety se 3 mg

2 potahované tablety se 4 mg

1 potahovanou tabletu s 5 mg

1 potahovanou tabletu se 6 mg

1 potahovanou tabletu se 7 mg

1 potahovanou tabletu s 8 mg

1 potahovanou tabletu s 9 mg

3 potahované tablety s 10 mg

Přípravek Ponvory 20 mg potahované tablety (udržovací balení) (uspořádání v pouzdrech)

Balení obsahující 28 potahovaných tablet pro 4týdenní léčebné schéma nebo vícečetné balení obsahující 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet pro 12měsíční léčebné schéma.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc RRRR}.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) ponesimodu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o epileptických záchvatech z klinických hodnocení včetně případů s blízkou časovou souvislostí považuje výbor PRAC kauzální vztah mezi ponesimodem a epileptickým záchvatem za přinejmenším opodstatněně možný. Výbor PRAC dospěl k závěru, že se informace o přípravcích obsahujících ponesimod mají odpovídajícím způsobem změnit.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se ponesimodu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících ponesimod zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.