

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ponvory 2 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg понезимод (ponesimod)

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 23 mg лактоза.

Ponvory 3 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 3 mg понезимод (ponesimod)

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 22 mg лактоза.

Ponvory 4 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 4 mg понезимод (ponesimod)

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 21 mg лактоза.

Ponvory 5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg понезимод (ponesimod)

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 118 mg лактоза.

Ponvory 6 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 6 mg понезимод (ponesimod)

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 117 mg лактоза.

Ponvogy 7 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 7 mg понезимод (ponesimod)

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 117 mg лактоза.

Ponvogy 8 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 8 mg понезимод (ponesimod)

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 116 mg лактоза.

Ponvogy 9 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 9 mg понезимод (ponesimod)

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 115 mg лактоза.

Ponvogy 10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg понезимод (ponesimod)

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 114 mg лактоза.

Ponvogy 20 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg понезимод (ponesimod)

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка съдържа 104 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Ponvogy 2 mg филмирани таблетки

Бяла, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 5 mm, с „2“ от едната страна и дъга от другата страна.

Ponvogy 3 mg филмирани таблетки

Червена, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 5 mm, с „3“ от едната страна и дъга от другата страна.

Ponvogy 4 mg филмирани таблетки

Виолетова, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 5 mm, с „4“ от едната страна и дъга от другата страна.

Ponvory 5 mg филмирани таблетки

Зелена, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 8,6 mm, с „5“ от едната страна и с дъга и „А“ от другата страна.

Ponvory 6 mg филмирани таблетки

Бяла, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 8,6 mm, с „6“ от едната страна и с дъга и „А“ от другата страна.

Ponvory 7 mg филмирани таблетки

Червена, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 8,6 mm, с „7“ от едната страна и с дъга и „А“ от другата страна.

Ponvory 8 mg филмирани таблетки

Виолетова, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 8,6 mm, с „8“ от едната страна и с дъга и „А“ от другата страна.

Ponvory 9 mg филмирани таблетки

Кафява, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 8,6 mm, с „9“ от едната страна и с дъга и „А“ от другата страна.

Ponvory 10 mg филмирани таблетки

Оранжева, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 8,6 mm, с „10“ от едната страна и с дъга и „А“ от другата страна.

Ponvory 20 mg филмирани таблетки

Жълта, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с диаметър 8,6 mm, с „20“ от едната страна и с дъга и „А“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ponvory е показан за лечение на възрастни пациенти с пристъпни форми на множествена склероза (ПМС), с активно заболяване, определено на базата на клинични или образно-диагностични характеристики.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне под наблюдение на лекар с опит в лечението на множествена склероза.

Дозировка

Започване на лечението

Лечението трябва да започне с 14-дневната опаковка за започване на лечението (вж. точка 6.5). Лечението започва с една таблетка от 2 mg перорално веднъж дневно на ден 1, като увеличаването на дозата продължава по схемата на титриране, показана в Таблица 1.

Таблица 1: Схема на титриране на дозата

Ден на титриране	Дневна доза
Ден 1 и 2	2 mg
Ден 3 и 4	3 mg
Ден 5 и 6	4 mg
Ден 7	5 mg
Ден 8	6 mg
Ден 9	7 mg
Ден 10	8 mg
Ден 11	9 mg
Ден 12, 13 и 14	10 mg

Ако титрирането на дозата се прекъсне, трябва да се спазват указанията за пропуснатата доза (вж. също и точка 4.2 „Подновяване на терапията след прекъсване на лечението по време на титриране на дозата или периода на поддържане“).

Поддържаща доза

След като завърши титрирането на дозата (вж. също и точка 4.2 „Започване на лечението“), препоръчителната поддържаща доза Ponvory е една таблетка 20 mg, приета перорално веднъж дневно.

Подновяване на терапията след прекъсване на лечението по време на титриране на дозата или в периода на поддържащо лечение:

- ако са пропуснати по-малко от 4 последователни дози, подновете лечението с първата пропусната доза.
- ако са пропуснати 4 или повече последователни дози, започнете отново лечение на ден 1 (2 mg) от схемата на титриране (нова опаковка за започване на лечението).

Когато са пропуснати 4 или повече последователни дози понезимод по време на периодите на титриране или на поддържащо лечение, се препоръчва същото проследяване след първата доза както при започване на лечението.

Специални популации

Популация в старческа възраст

Клиничните проучвания с понезимод не включват пациенти на възраст 65 и повече години. Понезимод трябва да се предписва внимателно на пациенти на възраст 65 и повече години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Бъбречно увреждане

Въз основа на клинични фармакологични проучвания не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) (вж. точка 5.2).

Ponvory е противопоказан при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (съответно клас В и С по Child-Pugh) (вж. точки 4.3, 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ponvory при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Понезимод трябва да се прилага перорално веднъж дневно. Понезимод може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Състояние на имунна недостатъчност (вж. точка 4.4).
- Пациенти, които през последните 6 месеца са претърпели инфаркт на миокарда, нестабилна стенокардия, инсулт, преходна исхемична атака (ПИА), декомпенсирана сърдечна недостатъчност, налагаща хоспитализация, или сърдечна недостатъчност клас III или IV по Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA).
- Пациенти с наличие на атриовентрикуларен (AV) блок втора степен тип Mobitz II, AV блок трета степен или синдром на болния синусов възел, освен ако пациентът има функциониращ пейсмейкър (вж. точка 4.4).
- Тежки активни инфекции, активни хронични инфекции.
- Активни злокачествени заболявания.
- Умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (съответно клас B и C по Child-Pugh).
- По време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Брадиаритмия

Започване на лечение с понезимод

Преди започване на лечението с понезимод трябва да се направи електрокардиограма (ЕКГ) на всички пациенти, за да се установи дали имат вече съществуващи отклонения в проводимостта. При пациенти с определени съществуващи заболявания се препоръчва наблюдение при първата доза (вж. по-долу).

Започването на лечение с понезимод може да доведе до преходно понижаване на сърдечната честота (СЧ) и забавяне на AV проводимостта (вж. точки 4.8 и 5.1), поради това трябва да се използва схема на възходящо титриране на дозата, докато се достигне поддържащата доза понезимод (20 mg) (вж. точка 4.2).

След първата доза понезимод понижаването на СЧ обикновено започва в рамките на един час, като достига най-ниските си стойности в рамките на 2-4 часа. СЧ обикновено се възстановява до изходните нива 4-5 часа след приложението. Средното понижаване на СЧ на ден 1 от приложението (2 mg) е 6 удара/min. При постепенно повишаване на дозата след ден 1 понижаването на СЧ е по-слабо изразено, като не се наблюдава по-нататъшно понижаване на СЧ при приложение след ден 3.

Трябва да се внимава, когато понезимод се започва при пациенти, получаващи лечение с бета блокер, поради адитивните ефекти върху понижаването на сърдечна честота. Може да е необходимо временно прекъсване на лечението с бета блокера преди започване на понезимод (вж. точката по-долу и точка 4.5).

При пациенти, получаващи установена доза бета блокер, трябва да се вземе предвид СЧ в покой, преди да се започне лечение с понезимод. Ако СЧ в покой е над 55 удара/min при хронично лечение с бета блокер, понезимод може да се започне. Ако СЧ в покой е по-ниска от или равна на 55 удара/min, лечението с бета блокер трябва да се прекъсне до достигане на изходна СЧ над 55 удара/min. След това може да се започне лечение с понезимод, като

лечението с бета блокер може да се поднови след постепенното повишаване на дозата на понезимод до таргетната поддържаща доза (вж. точка 4.5). Лечение с бета блокер може да се започне при пациенти, получаващи установени дози понезимод.

Проследяване след приложение на първата доза при пациенти с определени вече съществуващи сърдечни заболявания

Тъй като започването на лечение с понезимод може да доведе до понижаване на СЧ, се препоръчва 4-часово проследяване след приложение на първата доза при пациенти със синусова брадикардия [СЧ по-ниска от 55 удара в минута (удара/min)], AV блок първа или втора степен [тип Mobitz I] или анамнеза за миокарден инфаркт или сърдечна недостатъчност, настъпили повече от 6 месеца преди започване на лечението, и при стабилно заболяване (вж. точка 5.1).

Приложете първата доза понезимод в условия с налични възможности за подходящо овладяване на симптоматична брадикардия. Проследявайте пациентите в продължение на 4 часа след първата доза за признаци и симптоми на брадикардия, като пулсът и кръвното налягане се измерват най-малко на всеки час. Направете ЕКГ на тези пациенти в края на 4-часовия период на наблюдение.

Препоръчва се допълнително проследяване след 4 часа при наличие на някои от следните отклонения (дори при липса на симптоми), продължете проследяването до отзвучаване на отклоненията:

- ако 4 часа след дозата СЧ е под 45 удара/min
- ако 4 часа след дозата СЧ е с най-ниската стойност след приема на дозата, което показва, че може да не е достигнат максималния фармакодинамичен ефект върху сърцето
- ако 4 часа след дозата ЕКГ показва новопоявил се AV блок от втора или по-висока степен

Ако след приложението възникне симптоматична брадикардия, брадиаритмия или симптоми, свързани с проводимостта, или ако 4 часа след приложението ЕКГ показва новопоявил се AV блок от втора или по-висока степен или QTc е по-голям или равен на 500 msec, започнете подходящо лечение, непрекъснато проследяване чрез ЕКГ, като продължете проследяването до отзвучаване на симптомите, ако не е нужно медикаментозно лечение. Ако е необходимо медикаментозно лечение, продължете проследяването през нощта и повторете 4-часовото проследяване след втората доза.

Трябва да се направи консултация с кардиолог преди започване на понезимод при следните пациенти, за да се определи общото съотношение полза/риск и най-подходящата стратегия на проследяване:

- При пациенти със значително удължаване на QT (QTc над 500 msec) или които вече се лекуват с удължаващи QT интервала лекарствени продукти с известни аритмогенни свойства (риск от torsades de pointes)
- При пациенти с предсърдно мъждене/трептене или аритмии, лекувани с антиаритмични лекарствени продукти клас Ia (напр. хинидин, прокаинамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол) (вж. точка 4.5)
- Лечение не се препоръчва при пациенти с нестабилна исхемична болест на сърцето, декомпенсирана сърдечна недостатъчност, възникнала повече от 6 месеца преди започване на лечението, анамнеза за сърдечен арест, мозъчносъдово заболяване (ПИА, инсулт, възникнал повече от 6 месеца преди започване на лечението) и неконтролирана хипертония, тъй като тези пациенти може да понесат зле значителна брадикардия
- При пациенти с анамнеза за AV блок втора степен тип Mobitz II или по-висока степен AV блок, синдром на болния синусов възел или синоатриален сърдечен блок (вж. точка 4.3)
- При пациенти с анамнеза за рецидивиращ синкоп или симптоматична брадикардия
- При пациенти, получаващи съпътстваща терапия с лекарства, които понижават сърдечната честота (напр. бета блокери, блокери на калциевите канали от недихидропиридинов тип - дилтиазем и верапамил и други лекарства, които могат да понижат СЧ, като напр. дигоксин) (вж. точка 4.5 по-горе), трябва да се обмисли евентуално преминаване към лекарствени продукти, които не понижават СЧ.

Съпътстващата употреба на тези лекарствени продукти по време на започване на лечение с понезимод може да бъде свързана с тежка брадикардия и сърдечен блок.

Инфекции

Риск от инфекции

Понезимод причинява дозозависимо намаление на броя лимфоцити в периферната кръв до 30-40% от изходните стойности поради обратимо секвестриране на лимфоцитите в лимфоидните тъкани. Поради това понезимод може да повиши риска от инфекции (вж. точка 4.8). Съобщават се животозастрашаващи и рядко летални инфекции във връзка с модулатори на сфингозин-1-фосфат (S1P) рецепторите.

Преди започване на лечение с понезимод трябва да се прегледат резултатите от скорошно изследване на пълна кръвна картина (ПКК) с диференциално броене (включително брой лимфоцити) (т.е. в рамките на 6 месеца или след преустановяване на предходна терапия). Препоръчва се също и периодична оценка на ПКК по време на лечението. Ако се потвърди абсолютен брой лимфоцити $<0,2 \times 10^9/l$, терапията с понезимод трябва да се прекъсне до достигане на ниво $>0,8 \times 10^9/l$, когато може да се обмисли подновяване на понезимод.

Започването на лечение с понезимод трябва да се отложи при пациенти с тежка активна инфекция до отзвучаването ѝ.

Трябва да се приложат ефективни диагностични и терапевтични стратегии при пациенти със симптоми на инфекция по време на терапията. Трябва да се обмисли спиране на лечението с понезимод, ако някой пациент развие сериозна инфекция.

В програмата за разработване фармакодинамичните ефекти, като напр. понижаването на броя на лимфоцитите в периферната кръв, се възстановяват до нормата в рамките на 1 седмица след преустановяване на лечението с понезимод. В проучването OPTIMUM периферният брой лимфоцити се възстановява до нормата в рамките на 2 седмици след преустановяването на понезимод, което е първата оценена времева точка. Наблюдението за признаци и симптоми на инфекция трябва да продължи 1-2 седмици след преустановяването на понезимод (вж. по-долу и точка 4.8).

Инфекции с херпес вирус

В програмата за разработване на понезимод се съобщават случаи на инфекция с херпес вирус (вж. точка 4.8).

Преди започване на лечението пациентите без анамнеза за варицела (дребна шарка), потвърдена от медицински специалист, или без документация за пълен курс на ваксинация срещу варицела-зостер вирус (VZV) трябва да се изследват за антитела срещу VZV. Преди започване на лечение с понезимод се препоръчва пълен курс на ваксинация с ваксина срещу варицела при пациенти, отрицателни за антитела. Лечението с понезимод трябва да се отложи за 4 седмици след ваксинацията, за да се даде възможност за постигане на пълния ефект на ваксинацията. Вижте точка „Ваксинации“ по-долу.

Криптококови инфекции

При други модулатори на S1P рецепторите се съобщават случаи на летален криптококов менингит (КМ) и дисеминирани криптококови инфекции. В програмата за разработване няма съобщения за случаи на КМ при пациенти, лекувани с понезимод. Лекарите трябва да внимават за клинични симптоми или признаци на КМ. Пациентите със симптоми или признаци, съответстващи на криптококова инфекция, трябва да се подложат незабавно на диагностична оценка и лечение. Лечението с понезимод трябва да се прекъсне до изключване на криптококова инфекция. Ако се диагностицира КМ, трябва да се започне подходящо лечение.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

Прогресивната мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) е опортюнистична вирусна инфекция на мозъка, причинена от JC вирус (JCV), която обикновено възниква само при имунокомпрометирани пациенти и обикновено води до смърт или до тежко инвалидиране. Типичните симптоми, свързани с ПМЛ, са разнообразни, прогресират за дни до седмици и включват прогресираща едностранна слабост или непохватност на крайниците, нарушение на зрението и промени в мисленето, паметта и ориентацията, водещи до обърканост и промени на личността.

В програмата за разработване не се съобщават случаи на ПМЛ при пациенти, лекувани с понезимод. ПМЛ обаче се съобщава при пациенти, лекувани с модулатор на S1P рецепторите и други терапии за множествена склероза (МС), и се свързва с някои рискови фактори (напр. имунокомпрометирани пациенти, политерапия с имуносупресори). Лекарите трябва да внимават за клинични симптоми или за находки от образни изследвания с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), които може да са показателни за ПМЛ. ЯМР находките може да се появят преди клиничните признаци или симптомите. Ако се подозира ПМЛ, лечението с понезимод трябва да се прекъсне, докато не се изключи ПМЛ. Ако се потвърди, лечението с понезимод трябва да се преустанови.

Предходно и съпътстващо лечение с антинеопластични, имуномодулиращи или имуносупресивни терапии

При пациенти, приемащи антинеопластични, имуномодулиращи или имуносупресивни терапии (включително кортикостероиди), или при наличие на анамнеза за предходна употреба на тези лекарствени продукти, трябва да се имат предвид възможни непредвидени адитивни ефекти върху имунната система преди започване на лечение с понезимод (вж. точка 4.5).

Когато се преминава от лекарствени продукти с продължителни имунни ефекти, при започването на понезимод, трябва да се вземат предвид полуживотът и начинът на действие на тези лекарствени продукти, за да се избегнат непредвидени адитивни ефекти върху имунната система, като в същото време се сведе до минимум рискът от реактивиране на заболяването.

Фармакокинетично/фармакодинамично моделиране показва, че броят на лимфоцитите се връща в границите на нормата при >90% от здравите лица в рамките на 1 седмица от спирането на терапията с понезимод (вж. точка 5.1). В програмата за разработване фармакодинамичните ефекти, като напр. понижаването на периферния брой лимфоцити, се възстановяват до нормата в рамките на 1 седмица след последната доза.

Употребата на имуносупресори може да доведе до адитивен ефект върху имунната система и поради това трябва да се внимава до 1 седмица след последната доза понезимод (вж. точка 4.5).

Ваксинации

Липсват клинични данни относно ефикасността и безопасността на ваксинациите при пациенти, приемащи понезимод. Ваксинациите може да бъдат по-слабо ефективни, ако се прилагат по време на лечение с понезимод.

Избягвайте употребата на живи атенюирани ваксини, докато пациентите приемат понезимод. Ако е необходима имунизация с жива атенюирана ваксина, лечението с понезимод трябва да се спре 1 седмица преди и до 4 седмици след планирана ваксинация (вж. точка 4.5).

Макулен едем

Понезимод повишава риска от макулен едем (вж. точка 4.8). Препоръчва се офталмологична оценка на фундуса, включително макулата, при всички пациенти преди започване на лечението и отново по всяко време, ако даден пациент съобщи за някаква промяна в зрението, докато се лекува с понезимод.

В опита от клиничните изпитвания при пациенти с всички дози понезимод честотата на макулен едем е 0,7%, като повечето пациенти имат налични рискови фактори или съпътстващи заболявания. Повечето случаи настъпват в рамките на първите 6 месеца от терапията.

Терапия с понезимод не трябва да се започва при пациенти с макулен едем до отзвучаването му.

Продължаването на терапията с понезимод при пациенти с макулен едем не е оценено. Пациентите със зрителни симптоми на макулен едем трябва да се прегледат и, ако диагнозата се потвърди, лечението с понезимод трябва да се преустанови. При вземане на решение дали след отзвучаването лечението с понезимод трябва да поднови трябва да се имат предвид потенциалните ползи и рискове за отделния пациент.

Макулен едем при пациенти с анамнеза за увеит или захарен диабет

Пациентите с анамнеза за увеит и пациентите със захарен диабет са с повишен риск от макулен едем по време на терапия с модулатори на S1P рецепторите. Поради това тези пациенти трябва да се подлагат на редовни прегледи на фундуса, включително макулата, преди започване на лечението с понезимод и да минават на контролни прегледи, докато получават терапия.

Респираторни ефекти

Дозозависимо намаление на форсирания експираторен обем за 1 секунда (FEV₁) и намаление на дифузионния капацитет на белите дробове за въглероден моноксид (DL_{CO}) се наблюдават при пациенти, лекувани с понезимод, като те възникват предимно през първия месец след започване на лечението (вж. точка 4.8). Респираторните симптоми, свързани с лечението с понезимод, може да бъдат обратими след приложение на бета₂ агонист с кратко действие.

Понезимод трябва да се използва внимателно при пациенти с тежко респираторно заболяване, белодробна фиброза и хронична обструктивна белодробна болест. Ако е клинично показано, трябва да се извърши спирометрична оценка на респираторната функция по време на терапията с понезимод.

Чернодробно увреждане

Повишение на трансаминазите може да настъпи при пациенти, лекувани с понезимод (вж. точка 4.8). Преди започване на терапия с понезимод трябва да се прегледат скорошните (т.е. в рамките на последните 6 месеца) нива на трансаминазите и билирубина.

Пациенти, които по време на лечението развият симптоми, предполагащи чернодробна дисфункция, като напр. необяснимо гадене, повръщане, коремна болка, умора, анорексия, обрив с еозинофилия или жълтеница и/или тъмна урина, трябва да се проследяват за хепатотоксичност. Понезимод трябва да се преустанови, ако се потвърди значително чернодробно увреждане (например стойностите на ALT надхвърлят 3 пъти ГГН, а на общия билирубин - 2 пъти ГГН).

Въпреки че липсват данни, които доказват, че пациенти с вече налично чернодробно заболяване са с повишен риск от повишаване на стойностите на чернодробните функционални показатели при приложение на понезимод, трябва да се внимава, когато понезимод се използва при пациенти с анамнеза за значително чернодробно заболяване (вж. точка 4.2).

Повишено кръвно налягане

Наблюдавано е леко обратимо повишение на кръвното налягане (средна промяна под 3 mmHg) при пациенти, лекувани с понезимод (вж. точка 4.8). Кръвното налягане трябва да се проследява редовно по време на лечение с понезимод и да се лекува по подходящ начин.

Неоплазми на кожата

Тъй като съществува потенциален риск от злокачествени заболявания на кожата (вж. точка 4.8), пациентите, лекувани с понезимод, трябва да се предупредят да не се излагат на слънчева светлина без защита. Тези пациенти не трябва да получават съпътстваща фототерапия с UV-B-облъчване или PUVA-фотохимиотерапия.

Жени с детероден потенциал

Въз основа на проучвания при животни понезимод може да предизвика увреждане на фетуса. Поради риска за фетуса понезимод е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точки 4.3 и 4.6). Преди започване на лечение на жени с детероден потенциал трябва да е налице отрицателен резултат от тест за бременност (вж. точка 4.6). Тъй като е необходима приблизително 1 седмица за елиминиране на понезимод от организма, жените с детероден потенциал трябва да прилагат ефективна контрацепция за избягване на бременност по време на и в продължение на 1 седмица след спиране на лечението с понезимод.

Синдром на обратима задна енцефалопатия

Редки случаи на синдром на обратима задна енцефалопатия (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) се съобщават при пациенти, получаващи S1P рецепторни модулатори. Такива събития не се съобщават при пациенти, лекувани с понезимод в програмата за разработване. Ако обаче лекуван с понезимод пациент получи някакви неочаквани неврологични или психични симптоми/признаци (напр. когнитивен дефицит, поведенчески промени, кортикални зрителни нарушения или някакви други неврологични кортикални симптоми/признаци), симптом/признак, показателен за повишение на вътречерепното налягане, или ускорено влошаване на неврологичния статус, лекарят трябва незабавно да планира пълен физикален и неврологичен преглед и трябва да се обмисли изследване с ЯМР. Симптомите на PRES обикновено са обратими, но може да се развият до исхемичен инсулт или мозъчен кръвоизлив. Забавянето на диагностицирането и лечението може да доведе до трайни неврологични последици. Ако се подозира PRES, лечението с понезимод трябва да се преустанови.

Възвръщане на активността на заболяването след преустановяване на понезимод

Рядко се съобщава за тежко обостряне на заболяването, включително ребаунд, след преустановяване на лечение с модулатор на S1P рецепторите. Възможността за тежко обостряне на заболяването трябва да се има предвид след спиране на лечение с понезимод. Пациентите трябва да се наблюдават за тежко обостряне или възвръщане на заболяването с висока активност след преустановяване на понезимод и трябва да се започне подходящо лечение според нуждите (вж. по-горе).

Помощни вещества

Лактоза

Ronvoy съдържа лактоза (вж. точка 2). Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антинеопластични, имуномодулиращи или имуносупресивни терапии

Понезимод не е проучван в комбинация с антинеопластични, имуномодулиращи или имуносупресивни терапии. Трябва да се внимава при съпътстващо приложение поради риска от адитивни имунни ефекти по време на такава терапия и в седмиците след приложението (вж. точка 4.4).

Антиаритмични лекарствени продукти, лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, лекарствени продукти, които могат да намалят сърдечната честота

Понезимод не е проучван при пациенти, приемащи лекарствени продукти, удължаващи QT интервала (вж. точка 4.4).

Бета блокери

Отрицателният хронотропен ефект при едновременно приложение на понезимод и пропранолол е оценен в специално фармакодинамично проучване за безопасност. Добавянето на понезимод към пропранолол в стационарно състояние има адитивен ефект върху СЧ.

В проучване за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ схемата на постепенно увеличаване на дозата понезимод (вж. точка 4.2) е прилагана при лица, получаващи пропранолол (80 mg) веднъж дневно в стационарно състояние. В сравнение със самостоятелното приложение на понезимод комбинирането с пропранолол след първата доза понезимод (2 mg) води до намаление с 12,4 удара/min (90% CI: -15,6 до -9,1) на средната сърдечна честота за час, а при първата доза понезимод (20 mg) след постепенно повишаване на дозата – до намаление със 7,4 удара/min (90% CI: -10,9 до -3,9) на средната сърдечна честота за час. Не са наблюдавани значими промени във фармакокинетиката на понезимод или пропранолол.

Ваксини

Ваксинациите може да бъдат по-малко ефективни, ако се прилагат по време на лечение с понезимод и до 1 седмица след преустановяването му (вж. точка 4.4).

Приложението на живи атенюирани ваксини може да носи риск от инфекция и поради това трябва да се избягва по време на лечение с понезимод и до 1 седмица след преустановяване на лечението с понезимод (вж. точка 4.4).

Ефект на други лекарствени продукти върху понезимод

Лекарствени продукти, които инхибират основните CYP или UGT ензими, е малко вероятно да повлияят фармакокинетиката на понезимод (вж. точка 5.2).

Едновременното приложение на понезимод със силни индуктори на множество метаболитни пътища на понезимод (вж. точка 5.2) може да намали системната експозиция на понезимод. Не е ясно дали това намаление е клинично значимо.

Понезимод не е субстрат на P-gp, BCRP, OATP1B1 или OATP1B3 транспортерите. Лекарствени продукти, които инхибират тези транспортери, е малко вероятно да повлияят фармакокинетиката на понезимод.

Ефект на понезимод върху други лекарствени продукти

Понезимод и неговите метаболити е малко вероятно да покажат някакъв потенциал за клинично значимо взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ с CYP или UGT ензимите или транспортерите (вж. точка 5.2).

Перорални контрацептиви

Едновременното приложение на понезимод с перорален хормонален контрацептив (съдържащ 1 mg норетистерон/норетиндрон и 35 µg етинил естрадиол) не показва клинично значимо фармакокинетично взаимодействие с понезимод. Поради това не се очаква съпътстващата употреба на понезимод да намали ефикасността на хормоналните контрацептиви. Не са извършвани проучвания за взаимодействията с перорални контрацептиви, съдържащи други прогестогени. Не се очаква обаче ефект на понезимод върху тяхната експозиция.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Ronvoгу е противопоказан при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точка 4.3). Преди започване на лечение с Ronvoгу при жени с детероден потенциал, трябва да е налице резултат от отрицателен тест за бременност и жените трябва да се уведомят за потенциала за сериозен риск за фетуса и необходимостта от ефективна контрацепция по време на лечението с понезимод. Тъй като след спиране на лечението е необходима приблизително 1 седмица за елиминиране на понезимод от организма, потенциалният риск за фетуса може да персистира и жените трябва да използват ефективна контрацепция по време на този период (вж. точка 4.4).

Конкретните мерки са включени и в контролния списък за медицинските специалисти. Тези мерки трябва да се прилагат преди предписване на понезимод на пациентките и по време на лечението.

Когато се спира терапията с понезимод за планиране на бременност, трябва да се има предвид възможното възобновяване на активността на заболяването (вж. точка 4.4).

Бременност

Ronvoгу е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Въпреки че липсват данни от употребата на понезимод при бременни жени, проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако жена забременее по време на лечение, понезимод трябва незабавно да се преустанови. Трябва да се направи медицинска консултация относно риска от вредни ефекти за фетуса, свързан с лечението (вж. точка 5.3), и трябва да се извършват контролни прегледи.

Въз основа на клиничния опит при пациенти, получаващи друг S1P рецепторен модулатор, употребата е свързана с повишен риск от големи вродени малформации.

Кърмене

Не е известно дали понезимод или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Едно проучване при плъхове в период на лактация показва екскреция на понезимод в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Ronvoгу не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на понезимод върху фертилитета при хора не е проучван. Данни от предклиничните проучвания не предполагат, че понезимод ще бъде свързан с повишен риск от намаляване на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ponvoгу не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са назофарингит (19,7%), повишена аланин аминотрансфераза (17,9%) и инфекция на горните дихателни пътища (11%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени за понезимод в контролирани клинични изпитвания и неконтролирани продължения на клиничните изпитвания, са класирани по честота, като най-честите реакции са на първо място. Честотата е определена в съответствие със следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Табличен списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас (СОК)	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации	назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища	инфекция на пикочните пътища, бронхит, грип, ринит, инфекция на дихателните пътища, вирусна инфекция на дихателните пътища, фарингит, синусит, вирусна инфекция, херпес зостер, ларингит, пневмония	
Нарушения на кръвта и лимфната система		лимфопения, намален брой лимфоцити	
Психични нарушения		депресия, безсъние, тревожност	
Нарушения на нервната система		замайване, хипоестезия, сънливост, мигрена	
Нарушения на очите		макулен едем	
Нарушения на ухото и лабиринта		вертиго	
Сърдечни нарушения			брадикардия

Съдови нарушения		хипертония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		диспнея, кашлица	
Стомашно-чревни нарушения		диспепсия	сухота в устата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		болка в гърба, артралгия, болка в крайниците, разтягане на лигаментите	подуване на ставите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		умора, пирексия, периферен оток, дискомфорт в гърдите	
Изследвания	повишена аланин аминотрансфераза	повишена аспартат аминотрансфераза, хиперхолестеролемия, повишени чернодробни ензими, повишен С-реактивен протеин, повишени трансаминази, повишен холестерол в кръвта	хиперкалиемия

Описание на избрани нежелани реакции

Брадиаритмия

В проучване фаза 3 OPTIMUM (вж. точка 5.1) при 5,8% от пациентите, лекувани с понезимод, възниква брадикардия при започване на лечението (синусова брадикардия/СЧ под 50 удара/min на ЕКГ в ден 1), в сравнение с 1,6% от пациентите, получаващи терифлуномид 14 mg. Пациентите, получили брадикардия, обикновено са безсимптомни. Брадикардията отзвучава при всички пациенти без интервенция и не налага преустановяване на лечението с понезимод. След приложението в ден 1 3-ма пациенти, лекувани с понезимод, имат безсимптомна СЧ под или равна на 40 удара/min; и 3-мата пациенти имат изходна СЧ под 55 удара/min.

Започването на лечение с понезимод е свързано с преходно забавяне на AV проводимостта, което има времеви профил, подобен на този на наблюдаваното понижаване на СЧ по време на титриране на дозата. Забавянето на AV проводимостта се проявява като AV блок първа степен (удължен PR интервал на ЕКГ), който възниква при 3,4% от лекуваните с понезимод пациенти и при 1,2% от пациентите, получаващи терифлуномид 14 mg, в проучването OPTIMUM. В OPTIMUM не е наблюдаван AV блок втора степен тип Mobitz I (Wenckebach). Отклоненията в проводимостта обикновено са преходни, безсимптомни, отзвучават в рамките на 24 часа без интервенция и не налагат преустановяване на лечението с понезимод.

Инфекции

В проучване фаза 3 OPTIMUM (вж. точка 5.1) общата честота на инфекциите е сравнима между пациентите, лекувани с понезимод, и пациентите, получаващи терифлуномид 14 mg (съответно 54,2% спр. 52,1%). Назофарингит и вирусни инфекции са по-чести при пациентите, лекувани с понезимод. Сериозни или тежки инфекции възникват с честота 1,6% от пациентите, лекувани с понезимод, в сравнение с 0,9% от пациентите, получаващи терифлуномид 14 mg.

В ОРТИМУМ честотата на херпесни инфекции не се различава между пациентите, лекувани с понезимод, и пациентите, получаващи терифлуноמיד 14 mg (4,8%).

Намаление на броя на лимфоцитите в кръвта

В ОРТИМУМ 3,2% от пациентите, лекувани с понезимод, в сравнение с нито един от болните, получаващи терифлуноמיד 14 mg, имат брой лимфоцити под $0,2 \times 10^9/l$, като стойностите обикновено се покачват над $0,2 \times 10^9/l$, докато са на лечение с понезимод.

Макулен едем

В ОРТИМУМ макулен едем се съобщава при 1,1% от пациентите, лекувани с понезимод, в сравнение с нито един от болните, получаващи терифлуноמיד 14 mg.

Повишение на чернодробните ензими

В проучване ОРТИМУМ ALT се повишава три и пет пъти над горната граница на нормата (ГГН) при съответно 17,3% и 4,6% от пациентите, лекувани с понезимод, в сравнение със съответно 8,3% и 2,5% от пациентите, получаващи терифлуноמיד 14 mg. ALT се повишава осем пъти над ГГН при 0,7% от пациентите, лекувани с понезимод, в сравнение с 2,1% от пациентите, получаващи терифлуноמיד 14 mg. Повечето случаи на повишение възникват в рамките на 6 или 12 месеца от започване на лечението. Нивата на ALT се връщат към нормата след преустановяване на понезимод. Повечето случаи на повишение на $ALT \geq 3 \times ГГН$ отзвучават при продължаване на лечението с понезимод, а останалите случаи преминават след преустановяване на лечението. В клиничните изпитвания лечението с понезимод се преустановява, ако повишението надхвърля 3 пъти и пациентът показва симптоми, свързани с чернодробна дисфункция.

Гърчове

В ОРТИМУМ случаи на гърчове се съобщават при 1,4% от пациентите, лекувани с понезимод, в сравнение с 0,2% от пациентите, получаващи терифлуноמיד 14 mg. Не е известно дали тези събития са свързани с ефектите на МС, с понезимод или с комбинация от двете.

Респираторни ефекти

Дозозависимо намаление на форсирания експираторен обем за 1 секунда (FEV_1) се наблюдава при пациенти, лекувани с понезимод (вж. точка 4.4). В ОРТИМУМ по-висок процент пациенти, лекувани с понезимод (19,4%), имат намаление над 20% от изходното ниво на процентния прогнозен FEV_1 в сравнение с 10,6% от пациентите, получаващи терифлуноמיד 14 mg. Намалението спрямо изходното ниво на процентния прогнозен FEV_1 след 2 години е 8,3% от пациентите, лекувани с понезимод, в сравнение с 4,4% от пациентите, получаващи терифлуноמיד 14 mg. Промените във FEV_1 и DL_{CO} изглеждат отчасти обратими след преустановяване на лечението. В проучването ОРТИМУМ 7 пациенти преустановяват понезимод поради белодробни нежелани събития (диспнея). Понезимод е изследван при пациенти с МС с лека до умерена астма или хронична обструктивна белодробна болест. Промените във FEV_1 в тази подгрупа са подобни на тези в подгрупата пациенти без изходни нарушения на белите дробове.

Повишено кръвно налягане

В ОРТИМУМ пациентите, лекувани с понезимод, имат средно повишение на систоличното кръвно налягане с 2,9 mmHg и на диастоличното кръвно налягане с 2,8 mmHg в сравнение съответно с 2,8 mmHg и 3,1 mmHg при пациентите, получаващи терифлуноמיד 14 mg. Повишение на кръвното налягане при лечение с понезимод се установява приблизително 1 месец след започване на лечението и персистира при продължаване на лечението. Стойностите на кръвното налягане след преустановяване на лечението с понезимод показват обратимост. Хипертония се съобщава като нежелана реакция при 10,1% от пациентите, лекувани с понезимод, и при 9,0% от пациентите, получаващи терифлуноמיד 14 mg.

Неоплазми на кожата

В ОРТИМУМ се съобщава един случай на злокачествен меланом и два случая на базалноклетъчен карцином (0,4%) при пациенти, лекувани с понезимод, в сравнение с един

случай на базалноклетъчен карцином (0,2%) при пациентите, получаващи терифлуномид 14 mg. Повишен риск от злокачествени заболявания на кожата се съобщава във връзка с друг модулатор на S1P рецепторите.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми и признаци

При пациенти с предозиране на понезимод, особено след започване/подновяване на лечението, е важно да се наблюдава за признаци и симптоми на брадикардия, както и за AV блок, което може да включва проследяване през нощта. Необходимо е редовно измерване на пулса и кръвното налягане, като трябва да се направи и ЕКГ (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

Лечение

Няма специфичен антидот на понезимод. Нито диализата, нито плазменият обмен ще доведат до значимо отстраняване на понезимод от организма. Намалението на сърдечната честота, индуцирано от понезимод, може да се овладее с атропин.

В случай на предозиране понезимод трябва да се преустанови и да се приложи общо поддържащо лечение до намаляване или отзвучаване на клиничната токсичност. Препоръчително е да се свържете с токсикологичен център, за да получите последните препоръки за овладяване на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективни имуносупресори, АТС код: L04AA50

Механизъм на действие

Понезимод представлява сфингозин-1-фосфат (S1P) рецепторен модулатор. Понезимод се свързва с висок афинитет към S1P рецепторите 1, локализиращи върху лимфоцитите.

Понезимод блокира капацитета на лимфоцитите да напускат лимфните възли, като по този начин намалява броя на лимфоцитите в периферната кръв. Механизмът, по който понезимод оказва терапевтичните си ефекти при множествена склероза, може да включва намаление на миграцията на лимфоцитите в централната нервна система.

Фармакодинамични ефекти

Имунна система

При здрави доброволци понезимод индуцира дозозависимо намаление на броя на лимфоцитите в периферната кръв от единична доза от 5 mg нататък, като най-голямо намаление се наблюдава 6 часа след приложението, причинено от обратимо секвестриране на лимфоцитите в лимфоидните тъкани. След 7 дози от 20 mg дневно най-голямо намаление на абсолютния среден брой лимфоцити е до 26% от изходната стойност (650 клетки/ μ l), наблюдавано 6 часа след приложението. Засегнати са всички клетъчни подгрупи в периферната кръв - В клетките [CD19+] и Т клетките [CD3+], Т-хелперните [CD3+CD4+] и Т-цитотоксичните [CD3+CD8+] клетки, с изключение на NK клетките. Т-хелперните клетки са по-чувствителни към ефектите на понезимод отколкото Т-цитотоксичните клетки.

Фармакокинетично/фармакодинамично моделиране показва, че броят на лимфоцитите се връща в границите на нормата при >90% от здравите лица в рамките на 1 седмица след спиране на терапията. В програмата за разработване периферният брой лимфоцити се връща в границите на нормата в рамките на 1 седмица след преустановяване на понезимод.

В проучването OPTIMUM броят на лимфоцитите се връща в границите на нормата при 94% от пациентите и до над $0,8 \times 10^9$ клетки/l при 99% от пациентите при първото планирано посещение за проследяване (ден 15) след преустановяване на лечението с понезимод.

Сърдечна честота и ритъм

След започване на лечението понезимод предизвиква преходно дозозависимо намаление на СЧ и забавяне на AV проводимостта (вж. точка 4.4). Намалението на СЧ достига плато при дози, по-високи или равни на 40 mg, и събития с брадиаритмия (AV блок) се откриват с по-голяма честота при лечение с понезимод в сравнение с плацебо. Този ефект започва в рамките на първия час от приложението и достига максимума си 2-4 часа след приложението. СЧ обикновено се връща до стойностите преди приложението след около 4-5 часа след приложението в ден 1, като ефектът намалява при многократно приложение, което показва развитие на толеранс.

При постепенно повишаване на дозата на понезимод намалението на СЧ е по-слабо изразено и не се наблюдава AV блок втора степен тип Mobitz II или по-висока степен.

Понижаването на СЧ, индуцирано от понезимод, може да се овладее с атропин.

Ефект върху QT/QTc интервала и сърдечната електрофизиология

В едно задълбочено проучване по отношение на QT интервала при супратерапевтични дози понезимод от 40 mg и 100 mg (съответно 2 и 5 пъти над препоръчителната поддържаща доза) в стационарно състояние лечението с понезимод води до леко удължаване на индивидуално коригирания QT (QTcI) интервал с горна граница от 90% на двустранния доверителен интервал (CI) на 11,3 ms (40 mg) и 14,0 ms (100 mg). Няма постоянен сигнал за повишена честота на QTcI, свързана с лечение с понезимод, нито като абсолютни стойности, нито като промяна спрямо изходното ниво. Въз основа на връзката концентрация-ефект не се очаква клинично значим ефект върху QTc интервала при терапевтична доза от 20 mg (вж. точка 4.4).

Белодробна функция

Дозозависимо намаление на абсолютния форсиран експираторен обем за 1 секунда е наблюдавано при лекувани с понезимод участници, като то е по-голямо отколкото при участниците, приемащи плацебо (вж. точка 4.8).

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на понезимод е оценена в едно проучване фаза 3, OPTIMUM, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, паралелногрупово активно-контролирано проучване за доказване на превъзходство при пациенти с пристъпно-ремитентна МС (РМС), лекувани в продължение

на 108 седмици. Проучването включва пациенти с рецидивиращ ход на МС от началото (ПРМС или ВПМС с насложени пристъпи) и скор от 0 до 5,5 по Разширената скала за статус на инвалидизиране (Expanded Disability Status Scale, EDSS), които са имали най-малко един пристъп през предходната година или два пристъпа в рамките на предходните две години, или имат най-малко една усилена с гадолиний (Gd+) лезия на ЯМР на мозъка през предходните 6 месеца или на изходно ниво.

Пациентите са рандомизирани да получават понезимод веднъж дневно или терифлуномид 14 mg, като се започва с 14-дневно титриране на дозата (вж. точка 4.2). Неврологични оценки се провеждат през 12 седмици, както и по време на подозиран пристъп. ЯМР на мозъка се провежда на изходно ниво и в Седмици 60 и 108.

Първичната крайна точка на проучването е честотата на пръстъпите на годишна база (annualised relapse rate, ARR) от изходното ниво до края на проучването (end of study, EOS). Предварително определената последователност на йерархическото „fallback“ тестване включва първичната крайна точка и вторичните крайни точки: кумулативен брой комбинирани уникални активни лезии (combined unique active lesions, CUAL, определени като нови Gd+ T1 лезии плюс нови или увеличаващи се T2 лезии [без двойно преброяване на лезиите]) от изходното ниво до Седмица 108; време до 12-седмично потвърдено кумулиране на инвалидизирането (confirmed disability accumulation, CDA) от изходното ниво до EOS и време до 24-седмично CDA от изходното ниво до EOS. 12-седмичното CDA е определено като повишение на EDSS с най-малко 1,5 при участници с изходен EDSS скор 0 или повишение на EDSS с най-малко 1,0 при участници с изходен EDSS скор 1,0 до 5,0, или повишение на EDSS с най-малко 0,5 при участници с изходен EDSS скор $\geq 5,5$, което се потвърждава след 12 седмици.

В OPTIMUM 1133 пациенти са рандомизирани на лечение с понезимод (N=567) или терифлуномид 14 mg (N=566); 86,4% от пациентите, лекувани с понезимод, и 87,5% от пациентите, лекувани с терифлуномид 14 mg, завършват проучването по протокол. Изходните демографски данни и характеристиките на заболяването са балансирани между групите на лечение. На изходно ниво средната възраст на пациентите е 37 години (стандартно отклонение 8,74), 97% са от европейската раса и 65% са жени. Средната продължителност на заболяването е 7,6 години, средният брой пристъпи през предходната година е 1,3, а средният EDSS скор е 2,6; 57% от пациентите не са получавали предходни болест-модифициращи лекарства (БМЛ) за МС. На изходно ниво 40% от пациентите, лекувани с понезимод, имат една или повече Gd+ T1 лезии в мозъка на ЯМР (средно 1,9).

Резултатите са представени в Таблица 3. Анализът на популациите пациенти с различни изходни нива на активност на заболяването, включително активно и високоактивно заболяване, показват, че ефикасността на понезимод по отношение на първичната и вторичните крайни точки съответства на общата популация.

Таблица 3: Резултати за ефикасност в проучване OPTIMUM

	Понезимод 20 mg	Терифлуномид 14 mg
Клинична крайна точка	N=567	N=566
Първична крайна точка		
Средна честотата на пръстъпите на годишна база ^a	0,202	0,290
Относително намаление на честотата	30,5% (p=0,0003)* (95% CL: 15,2%; 43,0%)	
Пациенти с най-малко един потвърден пристъп	29,3%	39,4%
Вторични крайни точки		
Потвърдено кумулиране на инвалидизирането (CDA) ^b	N=567	N=566
Пациенти ^b с 12-седмично CDA	10,8%	13,2%

Намаление на относителния риск ^b	17% (p=0,2939) (95% CL: -18%, 42%)	
Пациенти ^b с 24-седмично CDA	8,7%	10,5%
Намаление на относителния риск ^b	16% (p=0,3720) (95% CL: -24%, 43%)	
ЯМР крайни точки		
Кумулативен брой комбинирани уникални активни лезии (CUAL)	N=539	N=536
Среден брой CUAL на година ^г	1,41	3,16
Относително намаление	56% (p<0,0001)* (95% CL: 45,8%; 63,6%)	

Всички анализи се основават на цялата анализирана група (full analysis set, FAS), която включва всички рандомизирани пациенти. "N" означава броят пациенти, включени в анализа на всяка крайна точка, по група на лечение.

- ^a Определени като потвърдени пристъпи на година до края на проучването (модел на отрицателна биномиална регресия със стратифициране на променливите (EDSS ≤ 3,5 спрямо EDSS > 3,5; БМЛ през последните 2 години преди рандомизирането [Да/Не]) и брой на пристъпите в годината преди включване в проучването (≤1, ≥2) като ковариати)
- ^b Въз основа на времето до първото 12-седмично/24-седмично CDA събитие до края на проучването (изчисления по Kaplan-Meier на Седмица 108)
- ^в Определени като време до 12-седмично/24-седмично CDA от изходното ниво до края на проучването (стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска, р-стойност въз основа на стратифицирания log rank тест). И двата предварително планирани метода за непряко сравнение показват продължителен клинично значим ефект на понезимод в сравнение с плацебо по отношение на времето до първото 12-седмично CDA, подходът адаптирано за съответствие индиректно сравнение (Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC)) показва, че понезимод намалява 12-седмичното CDA с 40% в сравнение с плацебо (коefficient на риск: 0,60 [95% CI: 0,34; 1,05]) и мета-анализът на базата на модел (Model-Based Meta-Analysis, MBMA) показва, че понезимод намалява риска от 12-седмично CDA с 39% в сравнение с плацебо (коefficient на риск: 0,61 [95% CL: 0,47; 0,80]).
- ^г Определени като нови Gd+ T1 лезии плюс нови или увеличаващи се T2 лезии [без двойно преброяване на лезиите] на година, от изходното ниво до Седмица 108 (модел на отрицателна биномиална регресия със стратификационните фактори и Gd+ T1 лезиите (наличие/липса) на изходно ниво като ковариати)
- * статистически значимо според предварително определената стратегия за множествово тестване, CL: доверителни граници

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Ponvory в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на множествена склероза. Вижте 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на понезимод е подобна при здрави лица и лица с множествена склероза. Фармакокинетичният профил на понезимод показва „ниска до умерена“ интериндивидуална вариабилност, приблизително 6% – 33%, и „ниска“ интраиндивидуална вариабилност, приблизително 12% – 20%.

Абсорбция

Времето за достигане на максимална плазмена концентрация на понезимод е 2-4 часа след приложението. Абсолютната перорална бионаличност при доза от 10 mg е 83,8%.

Ефект на храната

Храната няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на понезимод, поради това понезимод може да се приема със или без храна.

Разпределение

След интравенозно приложение на здрави лица обемът на разпределение на понезимод в стационарно състояние е 160 l.

Понезимод се свързва във висока степен с плазмените протеини (> 99%) и се разпределя предимно (78,5%) в плазмената фракция на цяла кръв. Проучванията при животни показват, че понезимод преминава лесно кръвно-мозъчната бариера.

Биотрансформация

При хора понезимод се метаболизира екстензивно преди екскрецията, макар че непромененият понезимод е основният циркулиращ компонент в плазмата. В човешка плазма са установени и два неактивни циркулиращи метаболита, M12 и M13. M13 представлява приблизително 20%, а M12 е 6% от общата свързана с лекарството експозиция. Двата метаболита са неактивни по отношение на S1P рецепторите в концентрациите, достигнати с терапевтични дози понезимод.

Проучвания *in vitro* с човешки чернодробни препарати показват, че метаболизмът на понезимод се извършва посредством множество отделни ензимни системи, включително множество CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A и CYP4F12), UGT (предимно UGT1A1 и UGT2B7) и оксидативни ензими, различни от CYP450, без основно участие на някой отделен ензим.

Изследвания *in vitro* показват, че при терапевтичната доза от 20 mg веднъж дневно понезимод и неговият метаболит M13 нямат клинично значим потенциал за взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ с CYP или UGT ензимите или с транспортерите.

Елиминиране

След еднократно интравенозно приложение общият клирънс на понезимод е 3,8 l/час. Елиминационният полуживот след перорално приложение е приблизително 33 часа.

След еднократно перорално приложение на ¹⁴C-понезимод 57% до 80% от дозата се открива във фекалиите (16% като непроменен понезимод), а 10% до 18% в урината (без непроменен понезимод).

Линейност

След перорално приложение на понезимод C_{max} и AUC се повишават приблизително пропорционално на дозата в изследваните дозов диапазон (1-75 mg). Нивата в стационарно състояние са приблизително 2,0 до 2,6 пъти по-високи отколкото при единична доза и се достигат след 4 дни на приложение на поддържащата доза понезимод.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. При възрастни лица с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс (CrCl), определен по Cockcroft-Gault, между 30-59 ml/min при умерена и <30 ml/min при тежка степен) няма значими промени на C_{max} и AUC на понезимод в сравнение с лицата с нормална бъбречна функция (CrCl>90 ml/min). Ефектът на диализата върху фармакокинетиката на понезимод не е проучван. Поради високата степен на свързване на понезимод с плазмените протеини (над 99%) не се очаква диализата да промени концентрацията на общия и несвързания понезимод и въз основа на тези съображения не се очаква коригиране на дозите.

Чернодробно увреждане

При възрастни лица без МС с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (съответно клас А, В и С по Child-Pugh, N=8 за всяка категория) $AUC_{0-\infty}$ на понезимод е повишена съответно с 1,3, 2,0 и 3,1 пъти в сравнение със здрави лица. Въз основа на популационна фармакокинетична оценка при по-голяма група лица (N=1245), включваща 55 души с МС с лека степен на чернодробно увреждане (класифицирани въз основа на критериите на Националния онкологичен институт – работна група за органна дисфункция (National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group criteria)), е изчислено 1,1 пъти повишение на $AUC_{0-\infty}$ на понезимод в сравнение с лица с нормална чернодробна функция.

Понезимод е противопоказан при пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане, тъй като рискът от нежелани реакции може да бъде по-голям.

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh).

Възраст

Резултатите от популационен фармакокинетичен анализ показват, че възрастта (граница: 17 до 65 години) не повлиява значимо фармакокинетиката на понезимод. Понезимод не е изследван при популацията в старческа възраст (>65 години).

Пол

Полът не повлиява клинично значимо фармакокинетиката на понезимод.

Раса

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични разлики между японци и лица от европейската раса или между чернокожи и лица от европейската раса.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В белите дробове е наблюдавана преходна адаптивна белодробна хистиоцитоза и увеличение на теглото на белите дробове при мишки, плъхове и кучета след 4 седмици на приложение на понезимод, но тези находки вече не се наблюдават или са по-слабо изразени след 13 до 52 седмици на приложение. Установени са нивата без наблюдавани нежелани реакции (no-observed-adverse-effect levels, NOAEL) за находките в белите дробове в 4-седмични проучвания за токсичност при плъхове и кучета, като те са свързани със стойности на C_{max} и AUC_{0-24} , подобни или по-ниски от системните експозиции при хора след препоръчителната доза при хора (RHD) от 20 mg/ден.

При кучета наблюдаваните артериални лезии в сърцето са следствие от хемодинамични промени. Известно е, че кучетата са особено чувствителни към хемодинамични промени в сърцето и свързаната токсичност може да е видово специфична, а не предиктивна за риск при хората. Когато се сравняват системните експозиции при хора при RHD от 20 mg/ден, NOAEL при кучетата е 4,3 и 6,2 пъти над системните експозиции при хора въз основа съответно на AUC_{0-24} и C_{max} .

Генотоксичност и канцерогенност

Понезимод не показва генотоксичен потенциал *in vitro* и *in vivo*.

Проведени са перорални проучвания за канцерогенност на понезимод при мишки и плъхове за период до 2 години. При плъхове не се наблюдават неопластични лезии до най-високата изпитвана доза, съответстваща на експозиция на понезимод в плазмата (AUC) 18,7 пъти над тази при хора при RHD от 20 mg. При мишки понезимод повишава комбинираната обща честота на хемангиосаркоми и хемангиоми при всички третираните мъжки и при високата доза при женските. Най-ниската изпитвана доза при женските е нивото без наблюдаван ефект

(NOEL) за канцерогенеза, а AUC_{0-24} е 2,4 пъти над системните експозиции при хора при RHD от 20 mg.

Фертилитет и репродуктивна токсичност

Понезимод няма ефект върху фертилитета на мъжки и женски плъхове при плазмени експозиции (AUC) до приблизително 18 и 31 пъти (съответно при мъжките и женските) над експозицията при хора при RHD от 20 mg/ден.

Когато понезимод е прилаган перорално на бременни плъхове по време на периода на органогенезата, ембриофеталната преживяемост, растежа и морфологичното развитие са тежко компрометирани. Наблюдавани са и тератогенни ефекти със значителни скелетни и висцерални аномалии. Когато понезимод е прилаган перорално на бременни зайци през периода на органогенезата, се отбелязва леко повишение на постимплантационните загуби и феталните находки (висцерални и скелетни). Плазмената експозиция (AUC) при плъхове и зайци при NOAEL (1 mg/kg/ден за двата вида) е по-малка от тази при хора при RHD от 20 mg/ден.

Когато понезимод е прилаган перорално на женски плъхове през целия период на бременност и лактация, се наблюдава намаляване на преживяемостта на малките, забавяне на наддаването на тегло и забавяне на половото съзряване на потомството при най-високата изпитвана доза. Фертилитетът на женските от F1 е намален. AUC_{0-24} при NOAEL от 10 mg/kg/ден е 1,2 до 1,5 пъти над тази при хора при RHD от 20 mg/ден. Понезимод присъства в плазмата на малките от F1, което показва експозиция чрез млякото на плъховете в период на лактация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза
Повидон К30
Силициев диоксид, колоиден безводен
Натриев лаурилсулфат

Обвивка на таблетката

Хипромелоза 2910
Лактоза монохидрат
Макрогол 3350
Титанов диоксид
Триацетин

Ponvory 3 mg филмирани таблетки

Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)

Ponvory 4 mg филмирани таблетки

Червен железен оксид (E172)
Черен железен оксид (E172)

Ponvory 5 mg филмирани таблетки

Черен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

Ponvory 7 mg филмирани таблетки

Червен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

Ponvory 8 mg филмирани таблетки

Червен железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E172)

Ponvory 9 mg филмирани таблетки

Червен железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

Ponvory 10 mg филмирани таблетки

Червен железен оксид (E172)

Жълт железен оксид (E172)

Ponvory 20 mg филмирани таблетки

Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерът от алуминий/алуминий със сушител се състои от ламинирано алуминиево студено формовано фолио с интегриран сушител и ламинирано алуминиево покривно фолио, през който се избутва таблетката.

Опаковка за започване на лечението

Всяка опаковка по 14 филмирани таблетки за 2-седмична схема на лечение, съдържа:

2 филмирани таблетки от 2 mg

2 филмирани таблетки от 3 mg

2 филмирани таблетки от 4 mg

1 филмирана таблетка от 5 mg

1 филмирана таблетка от 6 mg

1 филмирана таблетка от 7 mg

1 филмирана таблетка от 8 mg

1 филмирана таблетка от 9 mg

3 филмирани таблетки от 10 mg

Ponvory 20 mg филмирани таблетки (опаковка за поддържащо лечение)

Опаковка по 28 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2021

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Ponvory във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително начините за комуникация, начина на разпространение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която се продава Ponvory, всички медицински специалисти (МС), които възнамеряват да предписват Ponvory, ще бъдат снабдени с Пакет с информация за медицински специалисти, съдържащ следните материали:

- Информация за това къде може да се намери последната кратка характеристика на продукта (КХП) на Ponvory;

- Контролен списък за медицинските специалисти;
- Наръчник за пациента/обгрижващото лице;
- Напомняща карта на пациентката във връзка с бременност.

Контролен списък за медицинските специалисти

Контролният списък за медицинските специалисти трябва да съдържа следните основни послания:

- Увеличаване на дозата при започване на лечението:
 - Започнете лечението в Ден 1 с една таблетка от 2 mg перорално веднъж дневно и продължете по 14-дневната схема на титриране, дадена в следната таблица:

Ден на титриране	Дневна доза
Дни 1 и 2	2 mg
Дни 3 и 4	3 mg
Дни 5 и 6	4 mg
Ден 7	5 mg
Ден 8	6 mg
Ден 9	7 mg
Ден 10	8 mg
Ден 11	9 mg
Дни 12, 13 и 14	10 mg

След завършване на титрирането на дозата препоръчителната поддържаща доза Ponvory е една таблетка от 20 mg, приемана перорално веднъж дневно.

- Подновяване на терапията с Ponvory след прекъсване на лечението по време на титриране на дозата или в периода на поддържане:
 - ако са пропуснати по-малко от 4 последователни дози, подновете лечението с първата пропусната доза.
 - ако са пропуснати 4 или повече последователни дози, започнете отново лечението с Ден 1 (2 mg) от схемата на титриране (нова опаковка за започване на лечението).
- Когато са пропуснати 4 или повече последователни дози Ponvory по време на титрирането или в периодите на поддържане, се препоръчва същото проследяване след първата доза както при започване на лечението.
- Задължителни изисквания преди започване на лечение:

Преди първата доза Ponvory

- Направете електрокардиограма (ЕКГ), за да определите дали е необходимо проследяване след приложение на първата доза. При пациенти с някои вече съществуващи заболявания се препоръчва проследяване след приложение на първата доза (вж. по-долу).
- Прегледайте резултатите от пълната кръвна картина (ПКК) с диференциално броене (включително брой лимфоцити), получени в рамките на 6 месеца преди започване на лечението или след преустановяване на предходната терапия.
- Направете чернодробни функционални изследвания (трансаминази, билирубин) в рамките на 6 месеца преди започване на лечението.
- Получете оценка на фундуса, включително макулата, преди започване на лечението. Терапията с Ponvory не трябва да се започва при пациенти с макулен едем до отзвучаването му.
- При жени с детероден потенциал преди започване на лечението трябва да има отрицателен резултат от тест за бременност.
- Направете изследване за антитела срещу варицела-зостер вирус (VZV) при пациенти без потвърдена от медицински специалист анамнеза за варицела или без

документи за пълен курс на ваксинация срещу VZV. Ако то е отрицателно, се препоръчва ваксинация срещу VZV най-малко 4 седмици преди започване на лечението с Ponvory, за да има възможност да настъпи пълният ефект от ваксинацията.

- Започването на лечение с Ponvory трябва да се отложи при пациенти с тежка активна инфекция до отзвучаването ѝ.
- Прегледайте настоящите или предходните лекарства. Ако пациентите приемат антинеопластични, имуносупресивни или имуномодулиращи лекарства или ако имат анамнеза за предходна употреба на такива лекарствени продукти, помислете за възможни непредвидени адитивни ефекти върху имунната система преди започване на лечението.
- Определете дали пациентите приемат лекарствени продукти, които могат да забавят сърдечната честота (СЧ) или атриовентрикуларната (AV) проводимост.

Наблюдение след приложение на първата доза

- Препоръчва се при пациенти със синусова брадикардия (СЧ <55 удара в минута [удара/min]), AV блок първа или втора степен [тип Mobitz I] или анамнеза за миокарден инфаркт или сърдечна недостатъчност, настъпили повече от 6 месеца преди започване на лечението, които са със стабилно заболяване.
- Наблюдавайте пациентите за признаци и симптоми на брадикардия в продължение на 4 часа след първата доза, като пулсът и кръвното налягане се измерват най-малко на всеки час.
- Направете ЕКГ на тези пациенти в края на 4-часовия период на наблюдение.
- Продължете проследяването до отзвучаване на находките, ако:
 - 4 часа след дозата СЧ е <45 удара/min,
 - 4 часа след дозата СЧ е с най-ниската стойност след приложението или
 - 4 часа след дозата ЕКГ показва новопоявил се AV блок от втора или по-висока степен.
- Ако е необходимо медикаментозно лечение, продължете проследяването през нощта и повторете 4-часовото проследяване след втората доза.
- При следните пациенти трябва да се направи консултация с кардиолог преди започване на Ponvory, за да се определи общото съотношение полза/риск и най-подходящата стратегия на проследяване:
 - Пациенти със значително удължаване на QT интервала (QTc >500 ms) или които вече се лекуват с удължаващи QT интервала лекарствени продукти с известни аритмогенни свойства (риск от torsades de pointes).
 - Пациенти с предсърдно мъждене/трептене или аритмии, лекувани с антиаритмични лекарствени продукти клас Ia (напр. хинидин, прокаинамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол).
 - Лечение не се препоръчва при пациенти с нестабилна исхемична болест на сърцето, декомпенсирана сърдечна недостатъчност, възникнала повече от 6 месеца преди започване на лечението, анамнеза за сърдечен арест, мозъчносъдово заболяване (ПИА, инсулт, възникнал повече от 6 месеца преди започване на лечението) и неконтролирана хипертония, тъй като тези пациенти може да понесат тежко значителна брадикардия
 - Пациенти с анамнеза за AV блок от втора степен тип Mobitz II или AV блок от по-висока степен, синдром на болния синусов възел или синоатриален сърдечен блок.
 - Пациенти с анамнеза за рецидивиращ синкоп или симптоматична брадикардия.
 - Пациенти, получаващи съпътстваща терапия с лекарства, които намаляват СЧ (напр. бета блокери, недихидропиридинови блокери на калциевите канали [дилтиазем и верапамил] и други лекарства, които могат да намалят СЧ, като напр. дигоксин); трябва да се помисли за евентуално преминаване към

лекарствени продукти, които не понижават СЧ. Съпътстващата употреба на тези лекарствени продукти по време на започване на лечение с Ponvory може да бъде свързана с тежка брадикардия и сърдечен блок.

- Ponvory е противопоказан при следните пациенти:
 - Пациенти със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
 - Пациенти в състояние на имуноен дефицит.
 - Пациенти, които през последните 6 месеца са имали миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, инсулт, ПИА, декомпенсирана сърдечна недостатъчност, налагаща хоспитализация, или сърдечна недостатъчност клас III или IV по Нюйоркската асоциация по кардиология (NYHA).
 - Пациенти с наличие на AV блок втора степен тип Mobitz II, AV блок трета степен или синдром на болния синусов възел, освен ако пациентът няма функциониращ пейсмейкър.
 - Пациенти с тежки активни инфекции и пациенти с активни хронични инфекции.
 - Пациенти с активни злокачествени заболявания.
 - Пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (съответно клас B и C по Child Pugh).
 - Бременни жени и жени с детороден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.
- Ponvory намалява броя на лимфоцитите в периферната кръв. При всички пациенти преди започване на лечението трябва да се прегледат резултатите от ПКК с диференциално броене (включително брой лимфоцити), получени в рамките на 6 месеца преди започване на лечението или след преустановяване на предходната терапия. Препоръчва се също и периодична оценка на ПКК по време на лечението. Ако се потвърди абсолютен брой лимфоцити $<0,2 \times 10^9/l$, терапията с Ponvory трябва да се прекъсне до достигане на ниво $>0,8 \times 10^9/l$, когато може да се помисли за подновяване на Ponvory.
- Ponvory има имunosупресивен ефект, предразполагащ пациентите към инфекции, включително опортюнистични инфекции, които може да бъдат летални и може да повишат риска от развитие на злокачествени заболявания, особено на кожата. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, особено болни със съпътстващи заболявания или известни рискови фактори, като напр. предходна имunosупресивна терапия. Преустановяване на лечението при пациенти с повишен риск от инфекции или злокачествени заболявания трябва да се обмисля за всеки отделен случай.
 - Отложете започването на лечение с Ponvory при пациенти с тежки активни инфекции до отзвучаването им. При сериозна инфекция трябва да се има предвид спиране на лечението. При съпътстващо приложение на антинеопластични, имуномодулиращи или имunosупресивни терапии трябва да се внимава поради риска от адитивни ефекти върху имунната система, това се отнася и за пациенти с анамнеза за предишна употреба. По същата причина решение за продължително съпътстващо лечение с кортикостероиди трябва да се взема след внимателно обмисляне. При преминаване от тези лекарствени продукти трябва да се имат предвид полуживота и начина на действие на лекарствените продукти с удължен ефект върху имунната система.
 - Препоръчва се внимателно наблюдение за злокачествени заболявания на кожата. Пациентите трябва да се предупредят да не се излагат на слънчева светлина и UV светлина без протекция. Пациентите не трябва да получават съпътстваща фототерапия с ултравиолетови B (UVB) лъчи или псорален и фотохимиотерапия с ултравиолетови A лъчи (PUVA). Пациентите с вече налични нарушения на кожата и болните с нови или променящи се кожни лезии трябва да се насочат към дерматолог за назначаване на подходящо проследяване.

- Пациентите трябва да се предупредят да съобщават незабавно на лекуващия лекар за признаци и симптоми на инфекции по време на лечението с Ponvory и до 1 седмица след последната доза Ponvory. Лекарите трябва също да внимават за признаци и симптоми на инфекция.

- При подозрение за криптококов менингит (КМ) лечението с Ponvory трябва да се прекъсне до изключване на криптококова инфекция. При диагностициране на КМ трябва да се започне подходящо лечение.

Случаи на летален КМ и дисеминирани криптококови инфекции се съобщават при пациенти, лекувани с други сфингозин-1-фосфат (S1P) рецепторни модулатори.

- Лекарите трябва да внимават за клинични признаци и симптоми или находки от образни изследвания с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР), показателни за прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), опортюнистична вирусна инфекция на мозъка, причинена от полиомния вирус на John Cunningham. Ако се подозира ПМЛ, лечението с Ponvory трябва да се прекъсне, докато не се изключи ПМЛ. Ако ПМЛ се потвърди, лечението с Ponvory трябва да се преустанови.

Случаи на ПМЛ се съобщават при пациенти, лекувани с друг модулатор на S1P рецепторите и други терапии за множествена склероза (МС).

- Употребата на живи атенюирани ваксини може да носи риск от инфекция и поради това трябва да се избягва по време на лечение с Ponvory и до 1 седмица след преустановяване на лечението. Ако е необходима имунизация с жива атенюирана ваксина, лечението с Ponvory трябва да се преустанови от 1 седмица преди до 4 седмици след планираната ваксинация.
- Препоръчва се офталмологична оценка на фундуса, включително на макулата, при всички пациенти:
 - Преди започване на лечението с Ponvory
 - По всяко време, ако даден пациент съобщи за някаква промяна в зрението, докато се лекува с Ponvory. Терапия с понезимод не трябва да се започва при пациенти с макулен едем до отзвучаването му. Пациентите със зрителни симптоми на макулен едем трябва да се прегледат; ако се потвърди макулен едем, лечението с Ponvory трябва да се преустанови. След отзвучаването на макулния едем, преди подновяване на лечението, трябва да се вземат предвид потенциалните ползи и рисковете от Ponvory.
 - Пациентите с анамнеза за увеит или захарен диабет трябва да се подлагат на редовни прегледи на фундуса, включително на макулата, преди започване на лечението с Ponvory и да се подлагат на контролни прегледи, докато получават терапия.
- Ponvory е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.
 - Преди започване на лечението при жени с детероден потенциал трябва да е налице отрицателен резултат от тест за бременност; по време на лечението тестът за бременност трябва да се повтаря на подходящи интервали.
 - Преди започване и по време на лечението жените с детероден потенциал трябва да са информирани за потенциала за сериозен риск за фетуса по време на лечение с Ponvory, което се улеснява от напомнящата карта на пациентката във връзка с бременност.
 - Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Ponvory и в продължение най-малко 1 седмица след преустановяване на лечението.
 - Лечението с Ponvory трябва да се преустанови най-малко 1 седмица преди опит за зачеване.

- Активността на заболяването може да се възобнови, когато лечението с Ponvory се преустанови поради бременност или опит за зачеване.
 - Ако жена забременее по време на лечение, Ponvory трябва незабавно да се преустанови. Трябва да се направи медицинска консултация относно риска от вредни ефекти за фетуса, свързан с лечението с Ponvory, и трябва да се извършват контролни прегледи.
 - Ponvory не трябва да се използва по време на кърмене.
 - Лекарите се насърчават да включват бременни пациентки в регистъра на Ponvory „Засилено проследяване на изхода от бременността“ (Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring, РОЕМ) или бременните жени сами да се включат в него.
- При пациенти, приемащи Ponvory, може да настъпи повишение на трансаминазите и билирубина. Преди започване на лечението трябва да се прегледат резултатите от чернодробните функционални изследвания, получени в рамките на последните 6 месеца. Пациентите, които по време на лечение с Ponvory развият симптоми, показателни за чернодробна дисфункция, трябва да се проследяват за хепатотоксичност, като лечението трябва да се преустанови, ако се потвърди значимо чернодробно увреждане (напр. стойностите на аланин аминотрансфераза [ALT] надвишат 3 пъти горната граница на нормата (ГГН) и общият билирубин надвиши 2 пъти ГГН).
 - Ponvory може да предизвика намаление на белодробната функция. Ако е клинично показано, трябва да се извърши спирометрична оценка на респираторната функция по време на лечение с Ponvory.
 - Кръвното налягане трябва да се проследява редовно по време на лечение с Ponvory.
 - При пациенти, лекувани с Ponvory, се съобщават гърчове. Лекарите трябва да внимават за гърчове, особено при пациенти с анамнеза за гърчове или фамилна анамнеза за епилепсия.
 - Редки случаи на синдром на обратима постериорна енцефалопатия (PRES) се съобщават при пациенти, получаващи модулатор на S1P рецепторите. Ако лекуван с Ponvory пациент развие неочаквани неврологични или психични признаци или симптоми, признаци или симптоми, показателни за повишено вътречерепно налягане, или ускорено неврологично влошаване, трябва незабавно да се планира пълен физикален и неврологичен преглед и трябва да се има предвид изследване с ЯМР. Симптомите на PRES обикновено са обратими, но може да се развият до исхемичен инсулт или мозъчен кръвоизлив. Забавянето на диагностицирането и лечението може да доведе до трайни неврологични последици. Ако се подозира PRES, лечението с Ponvory трябва да се преустанови.

Наръчник за пациента/обгрижващото лице

Наръчникът за пациента/обгрижващото лице трябва да съдържа следните основни послания:

- Какво представлява Ponvory и как действа
- Какво представлява множествената склероза
- Пациентите трябва да прочетат листовката внимателно преди започване на лечение и трябва да я запазят в случай, че трябва да направят справка с нея по време на лечението.
- Пациентите трябва да имат ЕКГ преди да получат първата си доза Ponvory, за да се определи дали е необходимо проследяване след приложение на първата доза. ЕКГ трябва да се направи също и преди повторно започване на лечението при пропускане на 4 или повече последователни дози.
- При започване на лечение с Ponvory пациентите трябва да използват опаковка за започване на лечението и трябва да следват 14-дневната схема на титриране.

- След първата доза Ponvory пациентите трябва незабавно да съобщават на своя лекуващ лекар всички признаци и симптоми, показателни за забавена СЧ (напр. замайване, световъртеж, гадене и сърцебиене).
- Пациентите трябва да се свържат със своя лекуващ лекар в случай на прекъсване на лечението (т.е. при пропускане на 4 или повече последователни дози). Пациентите не трябва да подновяват лечението с Ponvory, без да се посъветват със своя лекуващ лекар, тъй като може да е необходимо лечението да се поднови с нова опаковка за започване на лечението.
- Преди да получат първата си доза Ponvory пациентите трябва да разполагат със скорошно изследване на кръвната картина (т.е. в рамките на 6 месеца или след прекратяване на предишна терапия).
- Пациентите, които не са прекарвали инфекция с варицела-зостер вирус (варицела) или които не са ваксинирани срещу варицела, трябва да се тестват и ако е необходимо, се препоръчва да се ваксинират най-малко 4 седмици преди започване на лечение с Ponvory.
- Пациентите трябва незабавно да съобщават на своя лекуващ лекар всички признаци и симптоми на инфекция по време на лечение с Ponvory и до 1 седмица след последната доза Ponvory.
- Зрението на пациента трябва да се провери преди започване на лечението. Пациентите трябва незабавно да съобщават на своя лекуващ лекар всички признаци и симптоми на зрително увреждане по време на лечение с Ponvory и до 1 седмица след края му.
- Ponvory не трябва да се използва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция. Жените с детероден потенциал трябва:
 - да бъдат информирани от своя лекуващ лекар относно риска от вредни ефекти за фетуса, свързан с лечението с Ponvory, преди започване на лечението и редовно след това.
 - да имат отрицателен тест за бременност преди започване на лечение с Ponvory.
 - да използват ефективна контрацепция по време на лечение с Ponvory и в продължение на най-малко 1 седмица след спиране на лечението с Ponvory. Препоръчва се пациентите да се посъветват със своя лекар за надеждни методи за контрацепция.
 - да бъдат информирани от своя лекуващ лекар, че активността на заболяването може да се възобнови, когато лечението с Ponvory се спре поради бременност или опит за зачеване.
 - да съобщават незабавно на своя лекуващ лекар за всяка бременност (планирана или непланирана), която настъпи по време на лечение с Ponvory или в продължение на най-малко 1 седмица след края му.
 - незабавно да спрат лечението с Ponvory, ако забременеят по време на лечение.
 - да не използват Ponvory по време на кърмене.

Вижте напомнящата карта за пациентката във връзка с бременност за допълнителна информация и указания, свързани с контрацепцията, бременността и кърменето.

- Преди започване на лечението трябва да се извършат чернодробни функционални изследвания; пациентите трябва незабавно да съобщават на своя лекуващ лекар всички признаци или симптоми, показателни за чернодробна дисфункция (напр. гадене, повръщане, коремна болка, умора, липса на апетит, пожълтяване на кожата или на бялото на очите, тъмна урина).
- Пациентите трябва незабавно да съобщават на своя лекуващ лекар всички признаци или симптоми на новопоявили се или влошаващи се проблеми с дишането (напр. недостиг на въздух).
- Кръвното налягане трябва да се проследява редовно по време на лечение с Ponvory.
- При пациенти, лекувани с Ponvory, се съобщават случаи на рак на кожата. Пациентите трябва да ограничат излагането си на слънце и UV светлина, например като носят защитно облекло и редовно използват слънцезащитно средство с висок слънцезащитен фактор. Пациентите трябва да уведомят незабавно своя лекуващ лекар, ако получат кожни възелчета (напр. лъскави, перленобели възелчета), петна или открити рани, които не заздравяват в продължение на седмици. Симптомите на рак на кожата може да

включват необичайно разрастване или промени на кожната тъкан (напр. необичайни бенки) с промяна на цвета, формата или размера с времето.

- Пациентите трябва да уведомят своя лекуващ лекар, ако имат епилепсия или в семейството има случаи на епилепсия.
- Пациентите трябва незабавно да съобщават на своя лекуващ лекар всички признаци или симптоми, показателни за PRES (т.е. внезапно силно главоболие, внезапна обърканост, внезапна загуба на зрение или други промени в зрението, гърчове).

Напомняща карта за пациентката във връзка с бременност

Напомнящата карта за пациентката във връзка с бременност за жените с детероден потенциал трябва да съдържа следните основни послания:

- Ponvogy е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.
- Преди започване на лечението и редовно след това лекуващите лекари ще предоставят консултация относно вредните ефекти за фетуса на Ponvogy и необходимите действия за свеждане на този риск до минимум.
- Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Ponvogy и в продължение на най-малко 1 седмица след края му. Препоръчва се пациентите да се посъветват със своя лекар за надеждни методи за контрацепция.
- Преди започване на лечение с Ponvogy трябва да се направи тест за бременност и лекуващият лекар трябва да провери отрицателния резултат. Тестът за бременност трябва да се повтаря на подходящи интервали по време на лечението.
- Ако някоя жена забременее, подозира бременност или реши да забременее, лечението с Ponvogy трябва да се спре незабавно и да се потърси медицинска консултация относно риска от вредни ефекти за фетуса. Трябва да се извършат контролни прегледи. Пациентите трябва незабавно да съобщят на своя лекуващ лекар за бременност (планувана или не), която настъпи по време на лечението с Ponvogy или до 1 седмица след края на лечението с Ponvogy.
- Ponvogy трябва да се спре най-малко 1 седмица преди опит за зачеване.
- Активността на заболяването може да се възобнови, когато лечението с Ponvogy се спре поради бременност или опит за зачеване.
- Жените с експозиция на Ponvogy по време на бременност се насърчават да се включат в регистъра на Ponvogy „Засилено проследяване на изхода от бременността“ (РОЕМ), чрез който се проследява изхода от бременността.
- Ponvogy не трябва да се използва по време на кърмене.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ponvory 2 mg филмирани таблетки
Ponvory 3 mg филмирани таблетки
Ponvory 4 mg филмирани таблетки
Ponvory 5 mg филмирани таблетки
Ponvory 6 mg филмирани таблетки
Ponvory 7 mg филмирани таблетки
Ponvory 8 mg филмирани таблетки
Ponvory 9 mg филмирани таблетки
Ponvory 10 mg филмирани таблетки
понезимод

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка от 2 mg съдържа 2 mg понезимод

Всяка филмирана таблетка от 3 mg съдържа 3 mg понезимод

Всяка филмирана таблетка от 4 mg съдържа 4 mg понезимод

Всяка филмирана таблетка от 5 mg съдържа 5 mg понезимод

Всяка филмирана таблетка от 6 mg съдържа 6 mg понезимод

Всяка филмирана таблетка от 7 mg съдържа 7 mg понезимод

Всяка филмирана таблетка от 8 mg съдържа 8 mg понезимод

Всяка филмирана таблетка от 9 mg съдържа 9 mg понезимод или

Всяка филмирана таблетка от 10 mg съдържа 10 mg понезимод

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Опаковка за започване на лечението

14 филмирани таблетки

Всяка опаковка от 14 филмирани таблетки за 2-седмична схема на лечение съдържа:

2 филмирани таблетки Ponvory 2 mg

2 филмирани таблетки Ponvory 3 mg

- 2 филмирани таблетки Ponvory 4 mg
- 1 филмирана таблетка Ponvory 5 mg
- 1 филмирана таблетка Ponvory 6 mg
- 1 филмирана таблетка Ponvory 7 mg
- 1 филмирана таблетка Ponvory 8 mg
- 1 филмирана таблетка Ponvory 9 mg
- 3 филмирани таблетки Ponvory 10 mg

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1550/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО ТИП „ПОРТФЕЙЛ“

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ponvory 2 mg филмирани таблетки
Ponvory 3 mg филмирани таблетки
Ponvory 4 mg филмирани таблетки
Ponvory 5 mg филмирани таблетки
Ponvory 6 mg филмирани таблетки
Ponvory 7 mg филмирани таблетки
Ponvory 8 mg филмирани таблетки
Ponvory 9 mg филмирани таблетки
Ponvory 10 mg филмирани таблетки
понезимод

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Опаковка за започване на лечението

Всяка опаковка от 14 филмирани таблетки за 2-седмична схема на лечение съдържа:

2 филмирани таблетки Ponvory 2 mg
2 филмирани таблетки Ponvory 3 mg
2 филмирани таблетки Ponvory 4 mg
1 филмирана таблетка Ponvory 5 mg
1 филмирана таблетка Ponvory 6 mg
1 филмирана таблетка Ponvory 7 mg
1 филмирана таблетка Ponvory 8 mg
1 филмирана таблетка Ponvory 9 mg
3 филмирани таблетки Ponvory 10 mg

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

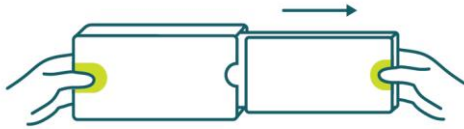
За перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

(1) Натиснете и задръжте



(2) Изтеглете



6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1550/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО ТИП „ПОРТФЕЙЛ“**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ponvory 2 mg филмирани таблетки
Ponvory 3 mg филмирани таблетки
Ponvory 4 mg филмирани таблетки
Ponvory 5 mg филмирани таблетки
Ponvory 6 mg филмирани таблетки
Ponvory 7 mg филмирани таблетки
Ponvory 8 mg филмирани таблетки
Ponvory 9 mg филмирани таблетки
Ponvory 10 mg филмирани таблетки
понезимод

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Приемайте 1 таблетка дневно

Разгънете, за да отворите



Сгънете, за да затворите



Начална дата

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

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

ОПАКОВКА ЗА ЗАПОЧВАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО - БЛИСТЕР (3 блистера, запечатани във вътрешна опаковка тип „портфейл“)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ponvory 2 mg филмирани таблетки
Ponvory 3 mg филмирани таблетки
Ponvory 4 mg филмирани таблетки
Ponvory 5 mg филмирани таблетки
Ponvory 6 mg филмирани таблетки
Ponvory 7 mg филмирани таблетки
Ponvory 8 mg филмирани таблетки
Ponvory 9 mg филмирани таблетки
Ponvory 10 mg филмирани таблетки
понезимод

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 20 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ponvory 20 mg филмирани таблетки
понезимод

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg понезимод.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1550/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ponvory 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА ТИП „ПОТРФЕЙЛ“ 20 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ponvory 20 mg филмирани таблетки
понезимод

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg понезимод.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

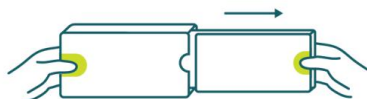
За перорално приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

(1) Натиснете и задръжте



(2) Изтеглете



6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1550/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ponvory 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ВЪТРЕШНА ОПАКОВКА ТИП „ПОТРФЕЙЛ“ 20 mg**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ponvory 20 mg филмирани таблетки
понезимод

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

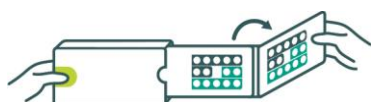
4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Приемайте 1 таблетка дневно

Разгънете, за да отворите



Сгънете, за да затворите



Начална дата

СЕДМИЦА 1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

СЕДМИЦА 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

СЕДМИЦА 3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

СЕДМИЦА 4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР 20 mg (2 блистера, запечатани във вътрешна опаковка тип „портфейл“)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ponvory 20 mg филмирани таблетки
понезимод

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag International NV

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Ponvory 2 mg филмирани таблетки
Ponvory 3 mg филмирани таблетки
Ponvory 4 mg филмирани таблетки
Ponvory 5 mg филмирани таблетки
Ponvory 6 mg филмирани таблетки
Ponvory 7 mg филмирани таблетки
Ponvory 8 mg филмирани таблетки
Ponvory 9 mg филмирани таблетки
Ponvory 10 mg филмирани таблетки
Ponvory 20 mg филмирани таблетки
понезимод (ponesimod)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ponvory и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ponvory
3. Как да приемате Ponvory
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ponvory
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ponvory и за какво се използва

Какво представлява Ponvory

Ponvory съдържа активното вещество понезимод. Понезимод принадлежи към група лекарства, наречени сфингозин-1-фосфат (S1P) рецепторни модулатори.

За какво се използва Ponvory

Ponvory се използва за лечение на възрастни с пристъпни форми на множествена склероза (ПМС), с активно заболяване. Заболяването ПМС е активно, когато има пристъпи или когато резултатите от ЯМР (ядрено-магнитен резонанс) показват признаци на възпаление.

Какво представлява множествената склероза

Множествената склероза (МС) засяга нервите в мозъка и гръбначния мозък (централната нервна система).

При МС имунната система (една от основните защитни системи на организма) не действа правилно. Имулната система атакува защитната обвивка на нервните клетки, наречена миелинова обвивка – това предизвиква възпаление. Това разрушаване на миелиновата обвивка (наречено демиелинизация) пречи на правилното функциониране на нервите.

Симптомите на МС зависят от това коя част на мозъка и гръбначния мозък е засегната. Те може да включват проблеми с ходенето и равновесието, слабост, скованост, двойно виждане и замъглено зрение, лоша координация и проблеми с пикочния мехур.

Симптомите може да изчезнат напълно, след като пристъпът отзвучи, но някои проблеми може да останат.

Как действа Ponvory

Ponvory намалява циркулиращите лимфоцити, които представляват бели кръвни клетки, участващи в имунната система. Това става, като те се задържат в лимфоидните органи (лимфни възли). Това означава, че има по-малко лимфоцити, които да атакуват миелиновата обвивка около нервите в мозъка и в гръбначния мозък.

Намаляването на увреждането на нервите при пациенти с МС намалява броя на пристъпите (рецидивите) и забавя влошаването на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ponvory

Не приемайте Ponvory, ако

- сте алергични към понезимод или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)
- медицински специалист Ви е казал, че имате силно отслабена имунна система
- сте имали инфаркт на сърцето, болка в гърдите, причинена от нестабилна стенокардия, инсулт или миниинсулт (преходна исхемична атака, ПИА) или някои видове сърдечна недостатъчност през последните 6 месеца
- ако имате някои видове сърдечен блок (отклонение в ЕКГ (електрокардиограмата) на сърцето, обикновено със забавяне на сърдечния ритъм) или неравномерен или необичаен сърдечен ритъм (аритмия), освен ако имате пейсмейкър
- имате тежка активна инфекция или активна хронична инфекция
- имате активен рак
- имате умерени или тежки чернодробни проблеми
- сте бременна или жена с детероден потенциал, която не използва ефективна контрацепция.

Ако не сте сигурни дали нещо от горните се отнася до Вас, говорете с Вашия лекар, преди да приемете Ponvory.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Ponvory, ако:

- имате неравномерен, необичаен или забавен сърдечен ритъм
- някога сте имали инсулт или други заболявания, свързани с кръвоносните съдове в мозъка
- някога внезапно сте губили съзнание или сте припадали (синкоп)
- имате повишена температура или инфекция
- имунната Ви система не функционира правилно поради заболяване или прием на лекарства, които я отслабват.
- никога не сте боледували от варицела или не сте ваксинирани срещу варицела. Вашият лекар може да направи изследване на кръвта за вируса на варицелата. Може да се наложи да получите пълен курс ваксина срещу варицела и след това да изчакате 1 месец, преди да започнете да приемате Ponvory.
- имате проблеми с дишането (като напр. тежко заболяване на дихателната система, белодробна фиброза или хронична обструктивна белодробна болест)
- имате чернодробни проблеми

- имате диабет. Възможността за получаване на макулен оток (вижте по-долу) е по-голяма при пациенти с диабет.
- имате проблеми с очите, по-специално възпаление на окото, наречено „увеит“
- имате високо кръвно налягане.

Ако нещо от горните се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар, преди да приемете Ponvogy.

Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите някои от следните нежелани реакции, докато приемате Ponvogy:

Забавена сърдечна честота (брадикардия или брадиаритмия)

Ponvogy може да забави сърдечната Ви честота, особено след като приемете първата си доза. Трябва да Ви се направи електрокардиограма (ЕКГ, за проверка на електрическата активност на сърцето) преди да приемете първата си доза Ponvogy или преди да подновите Ponvogy след прекъсване на лечението.

- Ако сте с повишен риск от нежелани реакции поради забавяне на сърдечната честота, Вашият лекар може да проследи сърдечната честота и кръвното налягане за най-малко 4 часа след приема на първата доза Ponvogy.
- В края на 4-те часа ще Ви бъде направена и ЕКГ. Ако все още имате много забавена или намаляваща сърдечна честота, може да бъде необходимо да Ви наблюдават, докато тези симптоми отзвучат.

Инфекции

Ponvogy може да повиши риска от сериозни инфекции, които може да бъдат животозастрашаващи. Ponvogy понижава броя на лимфоцитите в кръвта. Тези клетки се борят с инфекцията. Обикновено техният брой се връща към нормата в рамките на 1 седмица от спиране на лечението. Вашият лекар трябва да прегледа кръвна картина, която Ви е правена наскоро, преди да започнете да приемате Ponvogy.

Обадете се веднага на Вашия лекар, ако имате някои от тези симптоми на инфекция по време на лечение с Ponvogy или до 1 седмица след последната Ви доза Ponvogy:

- повишена температура
- умора
- болки по тялото
- студени тръпки
- гадене
- повръщане
- главоболие с повишена температура, скованост на врата, чувствителност към светлина, гадене, обърканост (това може да бъдат симптоми на менингит, инфекция на обвивката около мозъка и гръбначния стълб).

Макулен оток

Ponvogy може да предизвика проблем със зрението, наречен макулен оток (натрупване на течност в задната част на окото (ретината), което може да предизвика промени в зрението, включително слепота).

Симптомите на макуления оток може да бъдат подобни на симптомите от страна на зрението при пристъп на МС (наречени „оптичен неврит“). В самото начало може да няма никакви симптоми. Непременно кажете на Вашия лекар за всички промени в зрението Ви. Ако възникне макулен оток, той обикновено започва през първите 6 месеца, след като започнете да приемате Ponvogy.

Вашият лекар трябва да провери зрението Ви, преди да започнете да приемате Ponvory и по всяко време, ако забележите промени в зрението по време на лечението. Рискът от макулен оток е по-висок, ако имате диабет или сте имали възпаление на окото, наречено увеит.

Обадете се веднага на Вашия лекар, ако имате нещо от следните:

- замъглено зрение или сенки в центъра на зрителното поле
- сляпо петно в центъра на зрителното поле
- чувствителност към светлина
- нарушение на цветното зрение

Чернодробни проблеми

Ponvory може да предизвика чернодробни проблеми. Вашият лекар трябва да направи кръвни изследвания, за да провери функцията на черния Ви дроб, преди да започнете да приемате Ponvory.

Обадете се веднага на Вашия лекар, ако имате някои от следните симптоми на чернодробни проблеми:

- гадене
- повръщане
- болка в корема
- умора
- липса на апетит
- пожълтяване на кожата или на бялото на очите
- тъмна урина.

Повишено кръвно налягане

Тъй като Ponvory може да повиши кръвното налягане, Вашият лекар трябва да го проверява редовно по време на лечение с Ponvory.

Излагане на слънце и защита от слънцето

Тъй като Ponvory може да повиши риска от рак на кожата, трябва да ограничите излагането си на слънчева и UV (ултравиолетова) светлина, като

- носите защитно облекло
- прилагате редовно слънцезащитни средства (с висок слънцезащитен фактор).

Проблеми с дишането

Някои хора, които приемат Ponvory, имат недостиг на въздух. Обадете се веднага на Вашия лекар, ако имате новопоявили се или влошаващи се проблеми с дишането.

Оток и стесняване на кръвоносните съдове в мозъка

При лекарства, действащи подобно на Ponvory, се наблюдава заболяване, наречено PRES (синдром на обратима постериорна енцефалопатия).

- Симптомите на PRES обикновено се подобряват, когато спрете приема на Ponvory. Ако обаче не се лекува, то може да доведе до инсулт.

Обадете се веднага на Вашия лекар, ако имате някои от следните симптоми:

- внезапно силно главоболие
- внезапна обърканост
- внезапна загуба на зрение или други промени в зрението
- гърчове.

Влошаване на множествената склероза след спиране на Ponvory

Когато Ponvory се спре, симптомите на МС може да се възобновят. Те може да се влошат в сравнение с преди или по време на лечението. Винаги говорете с Вашия лекар преди да спрете приема на Ponvory. Кажете на Вашия лекар, ако симптомите на МС се влошат след спиране на Ponvory.

Деца и юноши

Ponvory не е проучван при деца и юноши, поради това той не се препоръва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Ponvory

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани по рецепта, лекарства, отпускани без рецепта, витамини и билкови добавки. По-специално, кажете на Вашия лекар, ако приемате:

- лекарства за контролиране на ритъма на сърцето (антиаритмични лекарства), на кръвното налягане (антихипертензивни средства) или на сърдечната дейност (като напр. блокери на калциевите канали или бета блокери, които могат да забавят сърдечната честота)
- лекарства, които повлияват имунната система, поради възможен допълнителен ефект върху имунната система.

Ваксини и Ponvory

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако наскоро сте получили каквато и да е ваксинация или планирате да се ваксинирате.

Трябва да избягвате получаването на живи ваксини по време на лечение с Ponvory.

Ако получите жива ваксина, може да развиете инфекцията, от която ваксината е предназначена да Ви предпази.

Лечението с Ponvory трябва да се спре 1 седмица преди и за 4 седмици след получаването на жива ваксина.

Също така други ваксини може да не действат толкова добре, когато се прилагат по време на лечение с Ponvory.

Бременност, контрацепция и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Бременност

- Не използвайте Ponvory по време на бременност. Ако Ponvory се използва по време на бременност, съществува риск от увреждане на нероденото Ви бебе.
- Не го използвайте, ако се опитвате да забременеете или ако сте жена, която би могла да забременее, и не използвате ефективна контрацепция.

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Ако сте жена с детероден потенциал:

- Вашият лекар ще Ви информира за риска от увреждане на нероденото Ви бебе преди започване на лечение с Ponvory и трябва да имате тест за бременност, за да се провери дали не сте бременна.
- Трябва да използвате ефективна контрацепция, докато приемате Ponvory и в продължение на 1 седмица, след като спрете приема му.

Говорете с Вашият лекар за надеждни методи на контрацепция.

Ако все пак забременеете, докато приемате Ponvory, спрете приема му и кажете веднага на Вашия лекар.

Ако забременеете в рамките на 1 седмица след спирането на приема на Ponvory, говорете с Вашия лекар.

Кърмене

Не трябва да кърмите, докато приемате Ponvory, за да избегнете риска от нежелани реакции при бебето, защото Ponvory може да премине в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Ponvory да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

Ponvory съдържа лактоза

Ponvory съдържа лактоза, която е вид захар. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да вземете това лекарство.

Ponvory съдържа натрий

Това лекарство съдържа по малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Ponvory

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Как да се приема

- Приемайте Ponvory точно както Ви каже Вашият лекар. Не променяйте дозата си и не спирайте приема на Ponvory, освен ако Вашият лекар не Ви каже.
- **Приемайте само 1 таблетка всеки ден.** За да не забравяте да вземете лекарството си, трябва да го приемате по едно и също време всеки ден.
- Приемайте го със или без храна.

Опаковка за започване на лечението (14-дневна)

- Започнете лечението си с Ponvory само като използвате опаковка за започване на лечението, с която дозата Ви ще се повиши постепенно в продължение на 14 дни. Целта на фазата на постепенно повишаване на дозата е да се намалят нежеланите реакции, дължащи се на забавяне на сърдечната Ви честота в началото на лечението.
- Запишете датата на започване на приема на лекарството до „ден 1“ на опаковката за започване на лечението на Ponvory.
- Следвайте тази 14-дневна схема на лечение.

Опаковка за започване на лечението ден	Дневна доза
Ден 1	2 mg
Ден 2	2 mg
Ден 3	3 mg
Ден 4	3 mg
Ден 5	4 mg
Ден 6	4 mg
Ден 7	5 mg
Ден 8	6 mg
Ден 9	7 mg
Ден 10	8 mg
Ден 11	9 mg
Ден 12	10 mg
Ден 13	10 mg

Поддържаща доза

- След като свършите приема на таблетките в опаковката за започване на лечението, продължете лечението, като използвате поддържаща доза от 20 mg.
- Запишете датата на започване на приема на поддържащата доза от 20 mg до „седмица 1“ на блистера на Ponvory 20 mg.

Ако сте приели повече от необходимата доза Ponvory

Ако сте приели повече от необходимата доза Ponvory, обадете се веднага на Вашия лекар или отидете веднага в болница. Вземете опаковката на лекарството и тази листовка със себе си.

Ако сте пропуснали да приемете Ponvory

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

- Ако пропуснете приема на до 3 таблетки Ponvory подред, докато приемате таблетки от опаковката за започване на лечението или поддържащата доза, може да продължите лечението, като приемете **първата** пропусната доза. Приемете **1** таблетка веднага след като си спомните, след това приемайте 1 таблетка на ден, за да продължите с дозата от опаковката за начално лечение или с поддържащата доза според схемата.
- Ако пропуснете 4 или повече таблетки Ponvory подред, докато приемате таблетки от опаковката за започване на лечението или поддържащата доза, трябва да започнете отново лечението с нова 14-дневна опаковка за започване на лечението. Обадете се веднага на Вашия лекар, ако пропуснете 4 или повече дози Ponvory.

Запишете датата на започване на приема на лекарството, така че да знаете, ако пропуснете 4 или повече дози подред.

Не спирайте приема на Ponvory, без да говорите първо с Вашия лекар.

Не подновявайте приема на Ponvory след спиране за 4 или повече дни подред, без да се консултирате с Вашия лекар. Ще трябва да започнете отново лечението си с нова опаковка за започване на лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои нежелани реакции може да бъдат или да станат сериозни

Кажете незабавно на Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някои от нежеланите реакции, изброени по-долу, защото те може да бъдат признаци на сериозни реакции:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекция на пикочните пътища
- бронхит
- грип
- вирусна инфекция на носа, гърлото или гърдите (вирусна инфекция на дихателните пътища)
- вирусна инфекция
- инфекция с вируса на херпес зостер
- инфекция на белите дробове (пневмония)
- усещане за световъртеж (вертиго)
- повишена температура (пирексия)

- натрупване на течност в задната част на окото (ретината), което може да предизвика промени в зрението, включително слепота (макулен оток)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- забавен сърдечен ритъм (брадикардия)

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекция на носа, синусите или гърлото (назофарингит, инфекция на дихателните пътища,)
- повишено ниво на чернодробните ензими в кръвта (признак на проблеми с черния дроб)
- нисък брой на един вид бели кръвни клетки, наречени лимфоцити (лимфопения)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- високо кръвно налягане (хипертония)
- болка в гърба
- усещане за силна умора
- усещане за замаяване
- недостиг на въздух (диспнея)
- високо ниво на холестерол в кръвта (хиперхолестеролемия)
- болка в ставите (артралгия)
- болка в ръцете или краката
- депресия
- безсъние (инсомния)
- кашлица
- хрема (ринит), инфекция или дразнене в гърлото (фарингит, ларингит), инфекция на синусите (синусит)
- усещане за безпокойство (тревожност)
- намалена чувствителност, особено на кожата (хипоестезия)
- повишено ниво на един белтък в кръвта, което може да бъде показателно за инфекция или възпаление (повишен С-реактивен протеин)
- сънливост (сомнолентност)
- нарушено храносмилане (диспепсия)
- подуване на ръцете, глезените или стъпалата (периферен оток)
- мигрена
- разтягане на ставните връзки
- дискомфорт в гърдите

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- високо ниво на калий в кръвта (хиперкалиемия)
- подута става
- сухота в устата

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ponvory

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистерното фолио след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ponvory

- Активното вещество е понезимод
- Другите помощни вещества са:
Ядро на таблетката

Кроскармелоза натрий, лактоза монохидрат (вижте „Ponvory съдържа лактоза“), магнезиев стеарат, микрокристална целулоза, Повидон К30, безводен колоиден силициев диоксид и натриев лаурилсулфат.

Обвивка на таблетката

Хипромелоза 2910, лактоза монохидрат, Макрогол 3350, титанов диоксид и триацетин.

Ponvory 3 mg филмирани таблетки

Червен железен оксид (E172) и жълт железен оксид (E172)

Ponvory 4 mg филмирани таблетки

Червен железен оксид (E172) и черен железен оксид (E172)

Ponvory 5 mg филмирани таблетки

Черен железен оксид (E172) и жълт железен оксид (E172)

Ponvory 7 mg филмирани таблетки

Червен железен оксид (E172) и жълт железен оксид (E172)

Ponvory 8 mg филмирани таблетки

Червен железен оксид (E172) и черен железен оксид (E172)

Ponvory 9 mg филмирани таблетки

Червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172) и жълт железен оксид (E172)

Ponvory 10 mg филмирани таблетки

Червен железен оксид (E172) и жълт железен оксид (E172)

Ponvory 20 mg филмирани таблетки

Жълт железен оксид (E172)

Как изглежда Ponvory и какво съдържа опаковката

Ponvory 2 mg филмирани таблетки са бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 5 mm, с „2“ от едната страна и дъга от другата страна.

Ponvory 3 mg филмирани таблетки са червени, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 5 mm, с „3“ от едната страна и дъга от другата страна.

Ponvory 4 mg филмирани таблетки са виолетови, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 5 mm, с „4“ от едната страна и дъга от другата страна.

Ponvory 5 mg филмирани таблетки са зелени, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 8,6 mm, с „5“ от едната страна и с дъга и „A“ от другата страна.

Ponvory 6 mg филмирани таблетки са бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 8,6 mm, с „6“ от едната страна и с дъга и „A“ от другата страна.

Ponvory 7 mg филмирани таблетки са червени, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 8,6 mm, с „7“ от едната страна и с дъга и „A“ от другата страна.

Ponvory 8 mg филмирани таблетки са виолетови, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 8,6 mm, с „8“ от едната страна и с дъга и „A“ от другата страна.

Ponvory 9 mg филмирани таблетки са кафяви, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 8,6 mm, с „9“ от едната страна и с дъга и „A“ от другата страна.

Ponvory 10 mg филмирани таблетки са оранжеви, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 8,6 mm, с „10“ от едната страна и с дъга и „A“ от другата страна.

Ponvory 20 mg филмирани таблетки са жълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 8,6 mm, с „20“ от едната страна и с дъга и „A“ от другата страна.

Опаковка за започване на лечението (тип „портфейл“)

Всяка опаковка по 14 филмирани таблетки за 2-седмична схема на лечение съдържа:

- 2 филмирани таблетки от 2 mg
- 2 филмирани таблетки от 3 mg
- 2 филмирани таблетки от 4 mg
- 1 филмирана таблетка от 5 mg
- 1 филмирана таблетка от 6 mg
- 1 филмирана таблетка от 7 mg
- 1 филмирана таблетка от 8 mg
- 1 филмирана таблетка от 9 mg
- 3 филмирани таблетки от 10 mg

Ponvory 20 mg филмирани таблетки (опаковка за поддържащо лечение) (тип „портфейл“)

Опаковка, съдържаща 28 филмирани таблетки за 4-седмична схема на лечение.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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.e

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_безопасност_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

Дата на последно преразглеждане на листовката 05/2021.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>