▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

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

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ponvory 2 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 2 mg ponesimodu

Pomocná látka so známym účinkom
Jedna tableta obsahuje 23 mg laktózy.

Ponvory 3 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 3 mg ponesimodu

Pomocná látka so známym účinkom
Jedna tableta obsahuje 22 mg laktózy.

Ponvory 4 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 4 mg ponesimodu

Pomocná látka so známym účinkom
Jedna tableta obsahuje 21 mg laktózy.

Ponvory 5 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 5 mg ponesimodu

Pomocná látka so známym účinkom
Jedna tableta obsahuje 118 mg laktózy.

Ponvory 6 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 6 mg ponesimodu

Pomocná látka so známym účinkom
Jedna tableta obsahuje 117 mg laktózy.

Ponvory 7 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 7 mg ponesimodu

Pomocná látka so známym účinkom
Jedna tableta obsahuje 117 mg laktózy.

Ponvory 8 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 8 mg ponesimodu

Pomocná látka so známym účinkom
Jedna tableta obsahuje 116 mg laktózy.

Ponvory 9 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 9 mg ponesimodu

Pomocná látka so známym účinkom
Jedna tableta obsahuje 115 mg laktózy.

Ponvory 10 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg ponesimodu

Pomocná látka so známym účinkom
Jedna tableta obsahuje 114 mg laktózy.

Ponvory 20 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 20 mg ponesimodu

Pomocná látka so známym účinkom
Jedna tableta obsahuje 104 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Ponvory 2 mg filmom obalené tablety

Biela okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 5 mm s označením „2“ na jednej strane a s oblúkom na druhej strane.

Ponvory 3 mg filmom obalené tablety

Červená okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 5 mm s označením „3“ na jednej strane a s oblúkom na druhej strane.

Ponvory 4 mg filmom obalené tablety

Fialová okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 5 mm s označením „4“ na jednej strane a s oblúkom na druhej strane.

Ponvory 5 mg filmom obalené tablety

Zelená okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 8,6 mm s označením „5“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

Ponvory 6 mg filmom obalené tablety

Biela okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 8,6 mm s označením „6“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

Ponvory 7 mg filmom obalené tablety

Červená okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 8,6 mm s označením „7“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

Ponvory 8 mg filmom obalené tablety

Fialová okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 8,6 mm s označením „8“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

Ponvory 9 mg filmom obalené tablety

Hnedá okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 8,6 mm s označením „9“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

Ponvory 10 mg filmom obalené tablety

Oranžová okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 8,6 mm s označením „10“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

Ponvory 20 mg filmom obalené tablety

Žltá okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta s priemerom 8,6 mm s označením „20“ na jednej strane a s oblúkom a „A“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ponvory je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relapsujúcimi formami roztrúsenej sklerózy [(sklerózy multiplex), RSM] s aktívnym ochorením definovaným klinickými alebo zobrazovacími metódami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou sklerózy multiplex.

Dávkovanie

Začatie liečby
Liečba sa musí začať 14-dňovým balením na začatie liečby (pozri časť 6.5). Liečba sa začína jednou 2 mg tabletou perorálne jedenkrát denne v 1. deň a zvyšovanie dávky postupuje podľa titračnej schémy uvedenej v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Režim titrácie dávky

Deň titrácie	Denná dávka
1. a 2. deň	2 mg
3. a 4. deň	3 mg
5. a 6. deň	4 mg
7. deň	5 mg
8. deň	6 mg
9. deň	7 mg
10. deň	8 mg
11. deň	9 mg
12., 13. a 14. deň	10 mg

Ak sa titrácia dávky preruší, musia sa dodržiavať pokyny pre prípad vynechania dávky (pozri aj časť 4.2 „Opätovné začatie liečby po jej prerušení počas titrácie dávky alebo udržiavacieho obdobia“).

Udržiavacia dávka
Po dokončení titrácie dávky (pozri aj časť 4.2 Začatie liečby) je odporúčaná udržiavacia dávka Ponvory jedna 20 mg tableta užívaná perorálne jedenkrát denne.

Opätovné začatie liečby po jej prerušení počas titrácie dávky alebo udržiavacieho obdobia:
- Ak sa vynechajú menej ako 4 po sebe idúce dávky, pokračujte v liečbe prvou vynechanou dávkou.
- Ak sa vynechajú 4 alebo viac po sebe idúcich dávok, znovu začnite liečbu 1. dňom (2 mg) titračného režimu (nové balenie na začatie liečby).

Keď sa počas obdobia titrácie alebo udržiavacej liečby vynechajú 4 alebo viac po sebe idúcich dávok ponesimodu, odporúča sa rovnaké monitorovanie pri prvej dávke ako pri začatí liečby.

Osobitné populácie

Staršia populácia
Klinické štúdie s ponesimodom nezahŕňali pacientov vo veku 65 rokov a starších. U pacientov vo veku 65 rokov a starších sa má ponesimod predpisovať s opatrnosťou z dôvodu chýbajúcich údajov o bezpečnosti a účinnosti.

Porucha funkcie obličiek
Na základe klinických farmakologických štúdií nie je potrebná úprava dávky u pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Ponvory je kontraindikovaný u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (trieda B a C podľa Childa-Pugha) (pozri časti 4.3, 5.2).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť Ponvory u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Ponesimod sa má podávať perorálne raz denne. Ponesimod sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Stav imunodeficiencie (pozri časť 4.4).
- Pacienti, u ktorých sa za posledných 6 mesiacov vyskytol infarkt myokardu, nestabilná angina pectoris, cievna mozgová príhoda, prechodný ischemický atak (TIA), dekompenzované srdcové zlyhávanie vyžadujúce hospitalizáciu alebo srdcové zlyhávanie triedy III alebo IV podľa klasifikácie New York Heart Association (NYHA).
- Pacienti, ktorí majú druhý alebo tretí stupeň atrioventrikulárnej (AV) blokády (Mobitzova blokáda II. typu) alebo syndróm chorého sínusu, pokiaľ pacient nemá funkčný kardiostimulátor (pozri časť 4.4).
- Závažné aktívne infekcie, aktívne chronické infekcie.
- Aktívne zhubné nádory.
- Stredne závažná alebo závažná porucha funkcie pečene (trieda B a C podľa Childa-Pugha).
- Počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bradyarytmia

Začatie liečby ponesimodom
Pred začatím liečby ponesimodom sa má u všetkých pacientov vyhotoviť elektrokardiogram (EKG), aby sa zistilo, či sú prítomné už existujúce abnormality vedenia vzruchu. U pacientov s určitými už existujúcimi ochoreniami sa odporúča monitorovanie pri prvej dávke (pozri nižšie).

Začatie liečby ponesimodom môže viesť k prechodnému poklesu srdcovej frekvencie a k oneskoreniu AV vedenia (pozri časti 4.8 a 5.1), preto sa na dosiahnutie udržiavacej dávky ponesimodu (20 mg) musí použiť schéma titrácie dávky smerom nahor (pozri časť 4.2).

Po prvej dávke ponesimodu sa srdcová frekvencia začína znižovať zvyčajne v priebehu jednej hodiny a najnižšiu hodnotu dosiahne v priebehu 2 – 4 hodín. Srdcová frekvencia sa zvyčajne vráti na pôvodnú hodnotu o 4 – 5 hodín od podania. Priemerný pokles srdcovej frekvencie v 1. deň podávania dávky (2 mg) bol 6 úderov za minútu. Pri titrácii smerom nahor je zníženie srdcovej frekvencie po 1. dni menej výrazné a po 3. dni sa nepozoruje žiadne ďalšie zníženie srdcovej frekvencie po podaní dávky.

Pri začatí liečby ponesimodom je potrebné postupovať opatrne u pacientov liečených betablokátorom z dôvodu aditívnych účinkov na zníženie srdcovej frekvencie; pred začatím liečby ponesimodom môže byť potrebné dočasné prerušenie liečby betablokátorom (pozri časť nižšie a časť 4.5).

U pacientov, ktorí dostávajú stabilnú dávku betablokátora, sa má pred začatím liečby ponesimodom zobrať do úvahy pokojová srdcová frekvencia. Ak je pokojová srdcová frekvencia vyššia ako 55 úderov za minútu pri chronickej liečbe betablokátorom, je možné začať liečbu ponesimodom. Ak je pokojová srdcová frekvencia nižšia ako 55 úderov za minútu alebo rovná tejto hodnote, liečba betablokátorom sa má prerušiť, kým nebude východisková srdcová frekvencia vyššia ako 55 úderov za minútu. Potom je možné začať liečbu ponesimodom a liečba betablokátorom sa môže znovu začať po zvýšení dávky ponesimodu

na cieľovú udržiavaciu dávku (pozri časť 4.5). U pacientov, ktorí dostávajú stabilné dávky ponesimodu, sa môže začať s liečbou betablokátorom.

Monitorovanie pacientov s určitými existujúcimi srdcovými ochoreniami pri prvej dávke
Keďže začatie liečby ponesimodom môže viesť k zníženiu srdcovej frekvencie, u pacientov so sínusovou bradykardiou [srdcová frekvencia menej ako 55 úderov za minútu (úderov/min)], s AV blokádou prvého alebo druhého stupňa [Mobitzova blokáda I. typu], alebo anamnézou infarktu myokardu alebo srdcového zlyhávania, ktoré sa vyskytli viac ako 6 mesiacov pred začatím liečby, a pokiaľ je pacient v stabilnom stave, odporúča sa monitorovanie pri prvej dávke počas 4 hodín (pozri časť 5.1).

Prvú dávku ponesimodu podajte v prostredí, kde sú k dispozícii prostriedky na primerané zvládnutie symptomatickej bradykardie. Monitorujte pacientov počas 4 hodín po prvej dávke z hľadiska prejavov a príznakov bradykardie s meraním srdcovej frekvencie a krvného tlaku minimálne raz za hodinu. Na konci 4-hodinového obdobia pozorovania vyhotovte pre týchto pacientov EKG.

Ďalšie monitorovanie po 4 hodinách sa odporúča, ak sa vyskytne niektorá z nasledujúcich abnormalít (aj keď sa nevyskytnú príznaky), pričom je potrebné pokračovať v monitorovaní, kým abnormality neustúpia:
- Srdcová frekvencia je 4 hodiny od podania dávky menej ako 45 úderov/min
- Srdcová frekvencia má po 4 hodinách od podania dávky najnižšiu hodnotu od podania dávky, čo svedčí o tom, že sa ešte neprejavil maximálny farmakodynamický účinok na srdce
- EKG vyhotovené 4 hodiny od podania dávky ukazuje nový nástup AV blokády druhého alebo vyššieho stupňa

Ak sa po podaní dávky vyskytne symptomatická bradykardia, bradyarytmia alebo príznaky spojené s vedením vzruchu alebo ak EKG vykazuje 4 hodiny od podania dávky nový nástup AV blokády druhého alebo vyššieho stupňa alebo QTc väčší alebo rovný 500 ms, iniciujte vhodné kroky, začnite s nepretržitým monitorovaním EKG a pokračujte v monitorovaní pacienta, kým príznaky neustúpia, ak nie je potrebná farmakologická liečba. Ak je potrebná farmakologická liečba, pokračujte v monitorovaní cez noc až do druhého dňa a zopakujte 4-hodinové monitorovanie po druhej dávke.

Pred začatím liečby ponesimodom je potrebné získať odporučenie kardiológa s cieľom stanoviť celkové riziko a prínos a najvhodnejšiu stratégiu monitorovania u nasledujúcich pacientov
- U pacientov s významným predĺžením QT intervalu (QTc viac ako 500 ms) alebo u pacientov, ktorí sa už liečia liekmi predlžujúcimi QT interval so známymi arytmogénnymi vlastnosťami (riziko torsades de pointes)
- U pacientov s flutterom/fibriláciou predsiení alebo arytmiami liečenými antiarytmikami triedy Ia (napr. chinidín, prokaínamid) alebo triedy III (napr. amiodarón, sotalol) (pozri časť 4.5)
- U pacientov s nestabilnou ischemickou chorobou srdca, dekompenzovaným srdcovým zlyhávaním, ktoré sa vyskytlo viac ako 6 mesiacov pred začiatkom liečby, anamnézou zastavenia srdca, cerebrovaskulárnym ochorením (TIA, cievna mozgová príhoda, ktorá sa vyskytla viac ako 6 mesiacov pred začiatkom liečby) a nekontrolovanou hypertenziou; keďže u týchto pacientov môže byť závažná bradykardia zle tolerovaná, liečba sa neodporúča
- U pacientov s anamnézou AV blokády druhého stupňa (Mobitzova blokáda II. typu) alebo AV blokády vyššieho stupňa, syndrómom chorého sínusu alebo sinoatriálnou blokádou srdca (pozri časť 4.3)
- U pacientov s anamnézou opakujúcej sa synkopy alebo symptomatickej bradykardie
- U pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu liekmi znižujúcimi srdcovú frekvenciu (napr. betablokátory, nedihydropyridínové blokátory kalciového kanála, ako je diltiazem a verapamil, a iné lieky, ktoré môžu znížiť srdcovú frekvenciu, ako je digoxín) (pozri vyššie a časť 4.5), zvážte možnú potrebu prechodu na lieky, ktoré neznižujú srdcovú frekvenciu. Súbežné užívanie týchto liekov počas začatia liečby ponesimodom môže byť spojené so závažnou bradykardiou a srdcovou blokádou.

Infekcie

Riziko infekcií
Ponesimod spôsobuje zníženie počtu periférnych lymfocytov závislé od dávky na 30 – 40 % východiskových hodnôt v dôsledku reverzibilnej sekvestrácie lymfocytov v lymfatických tkanivách. Preto môže ponesimod zvýšiť riziko infekcií (pozri časť 4.8). V súvislosti s modulátormi receptora sfingozín-1-fosfátu (S1P) boli hlásené život ohrozujúce a zriedkavé fatálne infekcie.

Pred začatím liečby ponesimodom sa majú skontrolovať výsledky nedávneho kompletného krvného obrazu s diferenciálnym (vrátane počtu lymfocytov) (t.j. do 6 mesiacov alebo po ukončení predchádzajúcej liečby). Počas liečby sa tiež pravidelne odporúčajú hodnotenia kompletného krvného obrazu. Ak sa potvrdí absolútny počet lymfocytov < 0,2 x 10^9/l, liečba ponesimodom sa má prerušiť, kým hladina nedosiahne hodnotu > 0,8 x 10^9/l, kedy je možné zvážiť opätovné začatie liečby ponesimodom.

Začatie liečby ponesimodom sa má u pacientov so závažnou aktívnou infekciou odložiť až do jej vymiznutia.

U pacientov s príznakmi infekcie počas liečby sa majú použiť účinné diagnostické a terapeutické stratégie. Ak sa u pacienta vyvinie závažná infekcia, má sa zvážiť prerušenie liečby ponesimodom.

Vo vývojovom programe sa farmakodynamické účinky, ako sú účinky na zníženie počtu periférnych lymfocytov, vrátili do normálneho stavu do 1 týždňa po ukončení liečby ponesimodom. V štúdii OPTIMUM sa počty periférnych lymfocytov vrátili na normálne hodnoty do 2 týždňov po ukončení liečby ponesimodom, čo bol prvý hodnotený časový bod. Ostražitosť voči prejavom a príznakom infekcie má pokračovať 1 – 2 týždne po ukončení liečby ponesimodom (pozri nižšie a časť 4.8).

Herpetické vírusové infekcie
Vo vývojovom programe ponesimodu boli hlásené prípady herpetickej vírusovej infekcie (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby sa majú pacienti bez lekársky potvrdenej anamnézy ovčích kiahní (varicella) alebo bez dokumentácie úplného očkovacieho programu proti vírusu varicella zoster (VZV) vyšetriť na protilátky proti VZV. Pred začatím liečby ponesimodom sa u pacientov s negatívnym nálezom protilátok odporúča celý cyklus očkovania vakcínou proti ovčím kiahňam. Liečba ponesimodom sa má odložiť o 4 týždne po očkovaní, aby sa dosiahol úplný účinok očkovania. Pozri časť Očkovanie nižšie.

Kryptokokové infekcie
U iných modulátorov receptora S1P boli hlásené prípady fatálnej kryptokokovej meningitídy (CM) a diseminovaných kryptokokových infekcií. U pacientov liečených ponesimodom vo vývojovom programe neboli hlásené žiadne prípady CM. Lekári majú byť ostražití, pokiaľ ide o klinické príznaky alebo prejavy CM. U pacientov s príznakmi alebo prejavmi zodpovedajúcimi kryptokokovej infekcii sa má vykonať okamžité diagnostické vyšetrenie a liečba. Liečba ponesimodom sa má prerušiť, kým sa nevylúči kryptokoková infekcia. Ak sa diagnostikuje kryptokoková infekcia, má sa začať vhodná liečba.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia
Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) je oportúnna vírusová infekcia mozgu spôsobená vírusom JC (JCV), ktorá sa zvyčajne vyskytuje len u pacientov s oslabeným imunitným systémom a ktorá zvyčajne vedie k smrti alebo ťažkému zdravotnému postihnutiu. Typické príznaky spojené s PML sú rôznorodé, progredujú v priebehu niekoľkých dní až týždňov a zahŕňajú progresívnu slabosť na jednej strane tela alebo neobratnosť končatín, poruchy videnia a zmeny myslenia, pamäte a orientácie a vedú k zmätenosti a zmenám osobnosti.

U pacientov liečených ponesimodom vo vývojovom programe neboli hlásené žiadne prípady PML; PML však bola hlásená u pacientov liečených modulátorom receptora S1P a inými terapiami sklerózy multiplex (SM) a bola spojená s niektorými rizikovými faktormi (napr. pacienti so zníženou imunitou, polyterapia imunosupresívami). Lekári majú byť ostražití, pokiaľ ide o klinické príznaky alebo nálezy magnetickej

rezonancie (MRI), ktoré môžu poukazovať na PML. Nálezy MRI môžu byť zjavné pred klinickými prejavmi alebo príznakmi. Ak je podozrenie na PML, liečba ponesimodom sa má prerušiť až do vylúčenia PML. Ak sa potvrdí, liečba ponesimodom sa má ukončiť.

Predchádzajúca a súbežná liečba antineoplastickými, imunomodulačnými alebo imunosupresívnymi terapiami
U pacientov, ktorí dostávajú antineoplastickú, imunomodulačnú alebo imunosupresívnu liečbu (vrátane kortikosteroidov), alebo u pacientov s anamnézou predchádzajúceho použitia týchto liekov, je potrebné pred začatím liečby ponesimodom zvážiť možné nezamýšľané aditívne účinky na imunitný systém (pozri časť 4.5).

Pri prechode z liekov s predĺženými imunitnými účinkami sa musí zvážiť polčas eliminácie a spôsob účinku týchto liekov, aby sa zabránilo nezamýšľaným aditívnym účinkom na imunitný systém a zároveň sa minimalizovalo riziko reaktivácie ochorenia pri začatí liečby ponesimodom.

Farmakokinetické/farmakodynamické modelovanie naznačuje, že počty lymfocytov sa vrátili do normálneho rozmedzia u > 90 % zdravých jedincov do 1 týždňa od ukončenia liečby ponesimodom (pozri časť 5.1). Vo vývojovom programe sa farmakodynamické účinky, ako je zníženie počtu periférnych lymfocytov, vrátili do normálneho stavu do 1 týždňa po poslednej dávke.

Použitie imunosupresív môže viesť k aditívnemu účinku na imunitný systém, a preto je potrebné postupovať opatrne až do 1 týždňa po poslednej dávke ponesimodu (pozri časť 4.5).

Očkovanie
Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti očkovania u pacientov užívajúcich ponesimod. Očkovanie môže byť menej účinné, ak sa podáva počas liečby ponesimodom.

Počas užívania ponesimodu sa vyhnite používaniu živých oslabených vakcín. Ak sa vyžaduje očkovanie živou oslabenou vakcínou, liečba ponesimodom sa má prerušiť na čas 1 týždeň pred plánovaným očkovaním až 4 týždne po plánovanom očkovaní (pozri časť 4.5).

<u>Makulárny edém</u>

Ponesimod zvyšuje riziko makulárneho edému (pozri časť 4.8). U všetkých pacientov sa odporúča oftalmologické vyšetrenie očného pozadia vrátane makuly pred začatím liečby a znova kedykoľvek, ak pacient počas liečby ponesimodom zaznamená akúkoľvek zmenu videnia.

Podľa skúseností z klinických skúšaní, kde pacienti dostávali všetky dávky ponesimodu, bola miera výskytu makulárneho edému 0,7 %, pričom väčšina pacientov mala existujúce rizikové faktory alebo komorbidity. Väčšina prípadov sa vyskytla počas prvých 6 mesiacov liečby.

Liečba ponesimodom sa nemá začať u pacientov s makulárnym edémom až do jeho vymiznutia.

Pokračovanie v liečbe ponesimodom u pacientov s makulárnym edémom sa nehodnotilo. Pacienti, u ktorých sa objavia vizuálne príznaky makulárneho edému, majú byť vyšetrení, a ak sa makulárny edém potvrdí, liečba ponesimodom sa má ukončiť. Rozhodnutie o tom, či sa má liečba ponesimodom znova začať po vymiznutí, musí zohľadňovať potenciálne prínosy a riziká pre jednotlivého pacienta.

Makulárny edém u pacientov s anamnézou uveitídy alebo diabetes mellitus
Pacienti s uveitídou v anamnéze a pacienti s diabetes mellitus majú zvýšené riziko makulárneho edému počas liečby modulátormi receptora S1P. Preto majú títo pacienti pred začatím liečby ponesimodom absolvovať pravidelné vyšetrenia očného pozadia, vrátane makuly, a počas liečby majú absolvovať následné vyšetrenia.

Účinky na dýchanie

Zníženie objemu vydýchnutého počas prvej sekundy úsilného výdychu (FEV_1) v závislosti od dávky a zníženie difúznej kapacity pľúc pre oxid uhoľnatý (DL_{CO}) sa pozorovali u pacientov liečených ponesimodom väčšinou v prvom mesiaci po začatí liečby (pozri časť 4.8). Respiračné príznaky spojené s liečbou ponesimodom sa môžu zvrátiť podaním $beta_2$ agonistu s krátkym účinkom.

U pacientov so závažným ochorením dýchacích ciest, pľúcnou fibrózou a chronickou obštrukčnou chorobou pľúc sa má ponesimod používať s opatrnosťou. Počas liečby ponesimodom sa má vykonať spirometrické vyhodnotenie respiračnej funkcie, ak je to klinicky indikované.

Poškodenie pečene

U pacientov liečených ponesimodom sa môže vyskytnúť zvýšenie hladiny transamináz (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby ponesimodom sa majú skontrolovať hladiny transamináz a bilirubínu z posledného obdobia (t.j. posledných 6 mesiacov).

U pacientov, u ktorých sa vyvinú príznaky naznačujúce dysfunkciu pečene, ako je nevysvetliteľná nevoľnosť, vracanie, bolesť žalúdka, únava, anorexia, vyrážka s eozinofíliou alebo žltačka a/alebo tmavý moč počas liečby, sa má sledovať hepatotoxicita. Ak sa potvrdí významné poškodenie pečene, liečba ponesimodom sa má prerušiť (napríklad v prípade, že ALT prekročí 3-násobok ULN a celkový bilirubín prekročí 2-násobok ULN).

Aj keď nie sú k dispozícii údaje, z ktorých by vyplývalo, že u pacientov s existujúcim ochorením pečene existuje vyššie riziko zvýšenia hodnôt výsledku pečeňových testov pri užívaní ponesimodu, pri použití ponesimodu u pacientov s anamnézou závažného ochorenia pečene je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2).

Zvýšený krvný tlak

U pacientov liečených ponesimodom sa pozorovalo mierne reverzibilné zvýšenie krvného tlaku (priemerná zmena menej ako 3 mmHg) (pozri časť 4.8). Počas liečby ponesimodom sa má pravidelne sledovať krvný tlak a má sa primerane liečiť.

Kožný nádor

Keďže existuje potenciálne riziko malignít kože (pozri časť 4.8), pacienti liečení ponesimodom majú byť upozornení, že sa nemajú vystavovať slnečnému žiareniu bez ochrany. Títo pacienti nemajú byť súčasne liečení fototerapiou žiarením UV-B alebo fotochemoterapiou PUVA.

Ženy vo fertilnom veku

Zo štúdií na zvieratách vyplýva, že ponesimod môže spôsobiť poškodenie plodu. Vzhľadom na riziko pre plod je ponesimod kontraindikovaný počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.3 a 4.6). Pred začatím liečby žien vo fertilnom veku musí byť k dispozícii negatívny výsledok tehotenského testu (pozri časť 4.6). Keďže eliminácia ponesimodu z tela trvá približne 1 týždeň, ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu, aby sa vyhli otehotneniu počas liečby a počas 1 týždňa po ukončení liečby ponesimodom.

Syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie

U pacientov, ktorí dostávali modulátor receptora S1P, boli hlásené zriedkavé prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (PRES). U pacientov liečených ponesimodom vo vývojovom programe neboli hlásené žiadne takéto prípady. Ak sa však u pacienta liečeného ponesimodom objavia akékoľvek neočakávané neurologické alebo psychiatrické príznaky/prejavy (napr. kognitívne poruchy, zmeny správania, kortikálne poruchy videnia alebo akékoľvek iné neurologické kortikálne

príznaky/prejavy), akýkoľvek príznak/prejav naznačujúci zvýšenie intrakraniálneho tlaku alebo zrýchlené zhoršenie neurologického stavu, lekár má urýchlene naplánovať kompletné fyzické a neurologické vyšetrenie a zvážiť MRI. Príznaky PRES sú zvyčajne reverzibilné, ale môžu sa vyvinúť do ischemickej cievnej mozgovej príhody alebo krvácania do mozgu. Oddialenie určenia diagnózy a liečby môže viesť k trvalým neurologickým následkom. Ak existuje podozrenie na PRES, liečba ponesimodom sa má ukončiť.

Návrat aktivity ochorenia po ukončení liečby ponesimodom

Po ukončení liečby modulátorom receptora S1P bola zriedkavo hlásená závažná exacerbácia ochorenia vrátane rebound fenoménu. Po ukončení liečby ponesimodom sa má vziať do úvahy možnosť závažnej exacerbácie ochorenia. Pacienti sa majú po ukončení liečby ponesimodom sledovať z dôvodu možnosti závažnej exacerbácie alebo návratu vysokej aktivity ochorenia a podľa potreby sa má začať vhodná liečba (pozri vyššie).

Pomocné látky

Laktóza
Ponvory obsahuje laktózu (pozri časť 2). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antineoplastická, imunomodulačná alebo imunosupresívna liečba

Ponesimod sa neskúmal v kombinácii s antineoplastickou, imunomodulačnou alebo imunosupresívnou liečbou. Počas súbežného podávania je potrebná opatrnosť z dôvodu rizika aditívnych imunitných účinkov počas tejto liečby a v týždňoch po jej podaní (pozri časť 4.4).

Antiarytmiká, lieky predlžujúce QT interval, lieky, ktoré môžu znížiť srdcovú frekvenciu

Ponesimod sa neskúmal u pacientov užívajúcich lieky predlžujúce QT interval (pozri časť 4.4).

Betablokátory

Negatívny chronotropný účinok súbežného podávania ponesimodu a propranololu sa hodnotil v osobitnej štúdii farmakodynamiky a bezpečnosti. Pridanie ponesimodu k propranololu v rovnovážnom stave má aditívny účinok na srdcovú frekvenciu.

V štúdii liekových interakcií sa účastníkom užívajúcim propranolol (80 mg) jedenkrát denne v rovnovážnom stave podával ponesimod v režime titrácie smerom nahor (pozri časť 4.2). V porovnaní so samotným ponesimodom viedla kombinácia s propranololom po prvej dávke ponesimodu (2 mg) k poklesu priemernej hodinovej srdcovej frekvencie o 12,4 úderov/min (90 % IS: -15,6 až -9,1) a pri prvej dávke ponesimodu (20 mg) po titrácii smerom nahor k poklesu priemernej hodinovej srdcovej frekvencie o 7,4 úderov/min (90 % IS: -10,9 až -3,9). Nepozorovali sa žiadne významné zmeny vo farmakokinetike ponesimodu alebo propranololu.

Očkovacie látky

Očkovanie môže byť menej účinné, ak sa podáva počas liečby ponesimodom a do 1 týždňa po jej ukončení (pozri časť 4.4).

Použitie živých oslabených vakcín môže byť spojené s rizikom infekcie, a preto sa im treba vyhnúť počas liečby ponesimodom a do 1 týždňa po ukončení liečby ponesimodom (pozri časť 4.4).

Účinok iných liekov na ponesimod

Nie je pravdepodobné, že lieky, ktoré sú inhibítormi hlavných enzýmov CYP alebo UGT, ovplyvňujú farmakokinetiku ponesimodu (pozri časť 5.2).

Pri súbežnom podávaní ponesimodu so silnými induktormi CYP3A4 a UGT1A1 nie je potrebná úprava dávky. Súbežné podávanie karbamazepínu 300 mg dvakrát denne (silný induktor CYP3A4 a UGT1A1) v rovnovážnom stave znížilo C_{max} ponesimodu o 19,6 % a AUC o 25,7 %. Tento pokles nie je klinický relevantný.
Ponesimod nie je substrátom transportérov P-gp, BCRP, OATP1B1 alebo OATP1B3. Nie je pravdepodobné, že lieky, ktoré sú inhibítormi týchto transportérov, ovplyvňujú farmakokinetiku ponesimodu.

Účinok ponesimodu na iné lieky

Nie je pravdepodobné, že by ponesimod a jeho metabolity preukázali akýkoľvek klinicky významný potenciál liekových interakcií pre enzýmy CYP alebo UGT alebo transportéry (pozri časť 5.2).

Perorálne kontraceptíva

Súbežné podávanie ponesimodu s perorálnou hormonálnou antikoncepciou (obsahujúcou 1 mg norethisterónu/norethindrónu a 35 µg etinylestradiolu) nepreukázalo žiadnu klinicky významnú farmakokinetickú interakciu s ponesimodom. Preto sa neočakáva, že súbežné používanie ponesimodu zníži účinnosť hormonálnej antikoncepcie. Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s perorálnymi kontraceptívami obsahujúcimi iné progestogény; účinok ponesimodu na ich expozíciu sa však neočakáva.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u žien

Ponvory je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.3). Pred tým, ako sa u žien vo fertilnom veku začne s liečbou Ponvory, musia mať negatívny výsledok tehotenského testu; ženy majú byť okrem toho poučené o možnom závažnom riziku pre plod a o potrebe účinnej antikoncepcie počas liečby ponesimodom. Keďže eliminácia ponesimodu z tela po ukončení liečby trvá približne 1 týždeň, potenciálne riziko pre plod môže pretrvávať a ženy musia počas tohto obdobia používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.4).

Osobitné opatrenia sú zahrnuté aj v Kontrolnom zozname pre zdravotníckych pracovníkov. Tieto opatrenia sa musia implementovať pred predpísaním ponesimodu ženám a počas liečby.

Pri ukončení liečby ponesimodom z dôvodu plánovaného tehotenstva je potrebné vziať do úvahy možný návrat aktivity ochorenia (pozri časť 4.4).

Gravidita

Ponvory je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Hoci nie sú k dispozícii údaje o použití ponesimodu u gravidných žien, štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ak žena otehotnie počas liečby, musí okamžite prestať užívať ponesimod. Je potrebné poskytnúť lekárske rady týkajúce sa rizika škodlivých účinkov na plod spojených s liečbou (pozri časť 5.3) a vykonať následné vyšetrenia.

Na základe klinických skúseností u pacientov, ktorí dostávali iný modulátor receptora S1P, je užívanie spojené so zvýšeným rizikom závažných vrodených malformácií.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ponesimod alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Štúdia na laktujúcich potkanoch naznačila vylučovanie ponesimodu do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Ponvory sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

Účinok ponesimodu na ľudskú fertilitu nebol hodnotený. Údaje z predklinických štúdií nenaznačujú, že by sa ponesimod spájal so zvýšeným rizikom zníženia fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ponvory nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek sú nazofaryngitída (19,7 %), zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (17,9 %) a infekcia horných dýchacích ciest (11 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené v kontrolovaných klinických skúšaniach a v nekontrolovaných predĺžených skúšaniach s použitím ponesimodu sú zoradené podľa frekvencie, pričom najčastejšie reakcie sú prvé. Frekvencie boli definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť).

Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov (SOC)	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy	nazofaryngitída, infekcia horných dýchacích ciest	infekcia močových ciest, bronchitída, chrípka, rinitída, infekcia dýchacích ciest, vírusová infekcia dýchacích ciest, faryngitída, sinusitída, vírusová infekcia, herpes zoster, laryngitída, pneumónia	

Poruchy krvi a lymfatického systému		lymfopénia, znížený počet lymfocytov	
Psychické poruchy		depresia, nespavosť, úzkosť	
Poruchy nervového systému		závrat, hypoestézia, somnolencia, migréna, záchvat	
Poruchy oka		makulárny edém	
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			bradykardia
Poruchy ciev		hypertenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe, kašeľ	
Poruchy gastrointestinálne-ho traktu		dyspepsia	sucho v ústach
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť chrbta, artralgia, bolesť končatín, natiahnutie väzov	opuch kĺbov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, pyrexia, periférny edém, nepríjemný pocit na hrudi	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina alanínaminotransferázy	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, hypercholesterolémia, zvýšená hladina pečeňových enzýmov, zvýšená hladina C-reaktívneho proteínu, zvýšená hladina transamináz, zvýšená hladina cholesterolu v krvi	hyperkaliémia

<u>Opis vybraných nežiaducich reakcií</u>

Bradyarytmia
V štúdii fázy 3 OPTIMUM (pozri časť 5.1) sa bradykardia na začiatku liečby (sínusová bradykardia/srdcová frekvencia menej ako 50 úderov/min na EKG v 1. deň) vyskytla u 5,8 % pacientov liečených ponesimodom v porovnaní s 1,6 % pacientov užívajúcich 14 mg teriflunomidu. Pacienti, u ktorých sa vyskytla bradykardia, boli spravidla bez príznakov. Bradykardia ustúpila u všetkých pacientov bez intervencie a nevyžadovala si ukončenie liečby ponesimodom. V 1. deň mali 3 pacienti liečení ponesimodom asymptomatickú srdcovú frekvenciu po podaní dávky nižšiu alebo rovnú 40 úderov/min; všetci 3 pacienti mali východiskové hodiny nižšie ako 55 úderov/min.

Začatie liečby ponesimodom bolo spojené s prechodnými oneskoreniami AV vedenia, ktoré majú podobný časový priebeh ako pozorované zníženie srdcovej frekvencie počas titrácie dávky. Oneskorenia AV vedenia sa prejavili ako AV blokáda prvého stupňa (predĺžený PR interval na EKG), ktorá sa vyskytla u 3,4 % pacientov liečených ponesimodom a u 1,2 % pacientov užívajúcich teriflunomid 14 mg v štúdii OPTIMUM. V štúdii OPTIMUM neboli pozorované žiadne AV blokády druhého stupňa, Mobitzova

blokáda I. typu (Wenckebach). Abnormality vo vedení boli zvyčajne prechodné, asymptomatické, ustúpili do 24 hodín, ustúpili bez intervencie a nevyžadovali ukončenie liečby ponesimodom.

Infekcie
V štúdii OPTIMUM fázy 3 (pozri časť 5.1) bola celková miera infekcií porovnateľná medzi pacientmi liečenými ponesimodom a tými, ktorí užívali teriflunomid 14 mg (54,2 % verzus 52,1 %). Nazofaryngitída a vírusové infekcie boli častejšie u pacientov liečených ponesimodom. U pacientov liečených ponesimodom sa závažné alebo ťažké infekcie vyskytli u 1,6 % pacientov v porovnaní s 0,9 % pacientov, ktorí užívali teriflunomid 14 mg.

V štúdii OPTIMUM sa miera herpetických infekcií nelíšila medzi pacientmi liečenými ponesimodom a tými, ktorí užívali teriflunomid 14 mg (4,8 %).

Zníženie počtu lymfocytov v krvi
V štúdii OPTIMUM bol u 3,2 % pacientov liečených ponesimodom v porovnaní so žiadnym z pacientov, ktorí užívali teriflunomid 14 mg, zaznamenaný počet lymfocytov nižší ako 0,2 x 10^9/l, pričom hodnoty sa vo všeobecnosti upravili na viac ako 0,2 x 10^9/l pri zotrvaní pacientov na liečbe ponesimodom.

Makulárny edém
V štúdii OPTIMUM bol makulárny edém hlásený u 1,1 % pacientov liečených ponesimodom v porovnaní so žiadnym z pacientov, ktorí užívali teriflunomid 14 mg.

Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov
V štúdii OPTIMUM sa hladina ALT zvýšila na trojnásobok hornej hranice normálu (ULN) u 17,3 % pacientov liečených ponesimodom a na päťnásobok hornej hranice normálu (ULN) u 4,6 % pacientov liečených ponesimodom v porovnaní s 8,3 % resp. 2,5 % pacientov liečených teriflunomidom 14 mg. Hladina ALT sa zvýšila na osemnásobok ULN u 0,7 % pacientov liečených ponesimodom v porovnaní s 2,1 % pacientov, ktorí užívali teriflunomid 14 mg. Väčšina prípadov zvýšenia hladiny sa vyskytla v priebehu 6 až 12 mesiacov od začiatku liečby. Hladiny ALT sa po vysadení ponesimodu vrátili do normálu. U väčšiny prípadov zvýšenia ALT na ≥ 3-násobok ULN nastala úprava hodnôt pri pokračujúcej liečbe ponesimodom a v zostávajúcich prípadoch sa hodnoty upravili po ukončení liečby. V klinických skúšaniach sa liečba ponesimodom ukončila, ak došlo k viac ako 3-násobnému zvýšeniu a pacient preukazoval príznaky súvisiace s dysfunkciou pečene.

Účinky na dýchanie
U pacientov liečených ponesimodom sa pozorovalo zníženie objemu úsilného výdychu za prvú sekundu (FEV_1) závislé od dávky (pozri časť 4.4). V štúdii OPTIMUM sa u vyššieho podielu pacientov liečených ponesimodom (19,4 %) znížilo percento predpokladanej hodnoty FEV_1 oproti východiskovej hodnote o viac ako 20 % v porovnaní s 10,6 % u pacientov užívajúcich teriflunomid 14 mg. Zníženie percenta predpokladanej hodnoty FEV_1 oproti východiskovej hodnote po 2 rokoch bolo 8,3 % u pacientov liečených ponesimodom v porovnaní so 4,4 % u pacientov užívajúcich teriflunomid 14 mg. Zdá sa, že zmeny v FEV_1 a DL_{CO}, sú po ukončení liečby čiastočne reverzibilné. V štúdii OPTIMUM ukončilo 7 pacientov užívanie ponesimodu z dôvodu pľúcnych nežiaducich udalostí (dyspnoe). Ponesimod sa testoval u pacientov s SM s ľahkou až stredne ťažkou astmou alebo chronickou obštrukčnou chorobou pľúc. Zmeny v FEV_1 boli v tejto podskupine podobné ako v podskupine pacientov bez pľúcnych porúch na začiatku liečby.

Zvýšený krvný tlak
V štúdii OPTIMUM došlo u pacientov liečených ponesimodom k priemernému zvýšeniu systolického krvného tlaku o 2,9 mmHg a diastolického krvného tlaku o 2,8 mmHg v porovnaní s 2,8 mmHg a 3,1 mmHg u pacientov užívajúcich teriflunomid 14 mg. Zvýšenie krvného tlaku u pacientov s ponesimodom sa prvýkrát zistilo približne po 1 mesiaci od začatia liečby a pretrvávalo aj pri pokračujúcej liečbe. Hodnoty krvného tlaku po vysadení liečby ponesimodu naznačujú reverzibilitu. Hypertenzia bola hlásená ako nežiaduca reakcia u 10,1 % pacientov liečených ponesimodom a u 9,0 % pacientov užívajúcich teriflunomid 14 mg.

Kožný nádor
V štúdii OPTIMUM bol hlásený jeden prípad malígneho melanómu a dva prípady bazocelulárneho karcinómu (0,4 %) u pacientov liečených ponesimodom v porovnaní s jedným prípadom bazocelulárneho karcinómu (0,2 %) u pacientov užívajúcich teriflunomid 14 mg. Zvýšené riziko kožných malignít bolo hlásené aj v súvislosti s iným modulátorom receptora S1P.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/.

4.9 Predávkovanie

Príznaky a prejavy

U pacientov, u ktorých dôjde k predávkovaniu ponesimodom, najmä pri začatí/opätovnom začatí liečby, je dôležité sledovať prejavy a príznaky bradykardie, ako aj AV blokády, čo môže zahŕňať monitorovanie pacienta cez noc. Vyžaduje sa pravidelné meranie srdcovej frekvencie a krvného tlaku a je nutné vykonať meranie EKG (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Liečba

Neexistuje žiadne špecifické antidotum na ponesimod. Dialýza ani výmena plazmy by nemali za následok významné odstránenie ponesimodu z tela. Pokles srdcovej frekvencie vyvolaný ponesimodom sa dá zvrátiť atropínom.

V prípade predávkovania sa má zastaviť podávanie ponesimodu a má sa poskytovať všeobecná podporná liečba, až kým klinická toxicita nebude znížená alebo nepominie. Odporúča sa kontaktovať toxikologické centrum, aby ste získali najnovšie odporúčania na liečbu predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA50

Mechanizmus účinku

Ponesimod je modulátor receptora 1 sfingozín-1-fosfátu (S1P). Ponesimod sa s vysokou afinitou viaže na receptor 1 S1P na lymfocytoch.

Ponesimod blokuje schopnosť lymfocytov opustiť lymfatické uzliny a znižuje počet lymfocytov v periférnej krvi. Mechanizmus, ktorým ponesimod vykazuje terapeutické účinky pri skleróze multiplex, môže zahŕňať zníženie migrácie lymfocytov do centrálneho nervového systému.

Farmakodynamické účinky

Imunitný systém
U zdravých dobrovoľníkov vyvoláva ponesimod zníženie počtu lymfocytov v periférnej krvi závislé od dávky už od jednorazovej dávky 5 mg, pričom najväčšie zníženie je pozorované 6 hodín od podania dávky, čo je spôsobené reverzibilnou sekvestráciou lymfocytov v lymfatických tkanivách. Po 7 denných dávkach 20 mg bol najväčší pokles absolútneho priemerného počtu lymfocytov na 26 % východiskovej hodnoty (650 buniek/µl) pozorovaný 6 hodín od podania. Ovplyvnené sú podskupiny B-lymfocytov [CD19+] a T-lymfocytov [CD3+] periférnej krvi, pomocné T-lymfocyty [CD3+CD4+] a cytotoxické T-lymfocyty [CD3+CD8+], zatiaľ čo NK bunky nie sú ovplyvnené. Pomocné T-lymfocyty boli citlivejšie na účinky ponesimodu ako cytotoxické T- lymfocyty.

Farmakokinetické/farmakodynamické modelovanie naznačuje, že počty lymfocytov sa vrátili do normálneho rozsahu u > 90 % zdravých jedincov do 1 týždňa od ukončenia liečby. Vo vývojovom programe sa počty periférnych lymfocytov vrátili do normálneho rozsahu do 1 týždňa od ukončenia liečby ponesimodom.

V štúdii OPTIMUM sa počty lymfocytov vrátili do normálneho rozsahu u 94 % pacientov a na hodnotu nad 0,8 x 10^9 buniek/l u 99 % pacientov pri prvej plánovanej následnej návšteve (15. deň) po ukončení liečby ponesimodom.

Srdcová frekvencia a rytmus
Ponesimod spôsobuje prechodný pokles srdcovej frekvencie v závislosti od dávky a oneskorenie AV vedenia na začiatku liečby (pozri časť 4.4). Pokles srdcovej frekvencie sa prestal zväčšovať pri dávkach vyšších alebo rovných 40 mg a bradyarytmické príhody (AV blokády) boli pri liečbe ponesimodom zistené s vyššou incidenciou v porovnaní s placebom. Tento účinok nastupuje v priebehu prvej hodiny po podaní dávky a je maximálny 2 až 4 hodiny od podania dávky a srdcová frekvencia sa zvyčajne vráti na hodnoty spred podania dávky do 4 – 5 hodín od podania dávky v 1. deň a tento účinok sa pri opakovanom podávaní znižuje, čo naznačuje toleranciu.

S postupnou titráciou ponesimodu smerom nahor je zníženie srdcovej frekvencie menej výrazné a nepozorovali sa žiadne prípady AV blokády druhého alebo vyššieho stupňa (Mobitzova blokáda II. typu).

Pokles srdcovej frekvencie vyvolaný ponesimodom sa dá zvrátiť atropínom.

Vplyv na QT/QTc interval a elektrofyziológiu srdca
V dôkladnej štúdii skúmajúcej QT interval pri supraterapeutických dávkach 40 mg resp. 100 mg (2- a 5-násobok odporúčanej udržiavacej dávky) ponesimodu v rovnovážnom stave viedla liečba ponesimodom k miernemu predĺženiu individuálne korigovaného QT (QTcI) intervalu s hornou hranicou 90 % dvojstranného intervalu spoľahlivosti (IS) pri 11,3 ms (40 mg) a 14,0 ms (100 mg). Nebol pozorovaný konzistentný signál zvýšeného výskytu odľahlých hodnôt QTcI spojených s liečbou ponesimodom, či už ako absolútne hodnoty, alebo zmena oproti východiskovej hodnote. Na základe vzťahu medzi koncentráciou a účinkom sa pri terapeutickej dávke 20 mg neočakávajú žiadne klinicky významné účinky na QTc interval (pozri časť 4.4).

Funkcia pľúc
U pacientov liečených ponesimodom sa pozorovalo zníženie objemu úsilného výdychu za prvú sekundu závislé od dávky a bolo väčšie ako u pacientov užívajúcich placebo (pozri časť 4.8).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť ponesimodu sa hodnotila v štúdii fázy 3 OPTIMUM – v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii nadradenosti aktívne kontrolovanej pomocou paralelných skupín s účasťou pacientov s relapsujúcou SM (RSM) liečených počas 108 týždňov. Štúdia zahŕňala pacientov

s relapsujúcim priebehom SM od jej nástupu (RRSM alebo SPSM so superponovanými relapsmi) a so skóre rozšírenej stupnice stavu zdravotného postihnutia (EDSS) 0 až 5,5, u ktorých sa vyskytol aspoň jeden relaps v predchádzajúcom roku alebo dva relapsy v priebehu predchádzajúcich dvoch rokov, alebo pacientov, ktorí mali aspoň jednu léziu zvýraznenú gadolíniom (Gd+) na MRI mozgu v priebehu predchádzajúcich 6 mesiacov alebo na začiatku liečby.

Pacienti boli randomizovaní buď na liečbu ponesimodom, alebo teriflunomidom 14 mg jedenkrát denne, pričom liečba sa začala 14-dňovou titráciou dávky (pozri časť 4.2). Neurologické vyšetrenia sa uskutočňovali každých 12 týždňov, ako aj v čase podozrenia na relaps. MRI mozgu sa vykonali na začiatku liečby a v 60. a 108. týždni.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bola priemerná anualizovaná miera relapsov (ARR) od začiatku štúdie do konca štúdie. Vopred stanovená hierarchická sekvencia testovania zahŕňala primárny koncový ukazovateľ a sekundárne koncové ukazovatele: kumulatívny počet kombinovaných jedinečných aktívnych lézií (CUAL, definované ako nové Gd+ T1 lézie plus nové alebo zväčšujúce sa T2 lézie [bez dvojitého započítania lézií]) od začiatku liečby do 108. týždňa; čas do 12-týždňovej potvrdenej akumulácie zdravotného postihnutia (CDA) od začiatku do konca štúdie a čas do 24-týždňovej CDA od začiatku do konca štúdie. Dvanásťtýždňová CDA bola definovaná ako zvýšenie skóre EDSS aspoň o 1,5 u účastníkov s východiskovým skóre EDSS 0 alebo zvýšenie skóre EDSS aspoň o 1,0 u účastníkov s východiskovým skóre EDSS 1,0 až 5,0, alebo zvýšenie skóre EDSS o najmenej 0,5 u účastníkov s východiskovým skóre EDSS ≥ 5,5, ktoré bolo potvrdené po 12 týždňoch.

V štúdii OPTIMUM bolo 1133 pacientov randomizovaných buď na liečbu ponesimodom (N = 567), alebo na liečbu teriflunomidom 14 mg (N = 566); 86,4 % pacientov liečených ponesimodom a 87,5 % pacientov liečených teriflunomidom 14 mg dokončilo štúdiu podľa protokolu. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi liečebnými skupinami vyvážené. Na začiatku štúdie bol priemerný vek pacientov 37 rokov (štandardná odchýlka 8,74), 97 % bolo belochov a 65 % tvorili ženy. Priemerné trvanie ochorenia bolo 7,6 roka, priemerný počet relapsov v predchádzajúcom roku bol 1,3 a priemerné skóre EDSS bolo 2,6; 57 % pacientov nedostávalo na SM žiadnu predchádzajúcu liečbu modifikujúcu priebeh ochorenia (DMT). Na začiatku štúdie malo 40 % pacientov liečených ponesimodom jednu alebo viac Gd+ T1 lézií na MRI mozgu (priemer 1,9).

Výsledky sú uvedené v tabuľke 3. Analýza populácií pacientov s rôznymi východiskovými hladinami aktivity ochorenia vrátane aktívneho a vysoko aktívneho ochorenia ukázala, že účinnosť ponesimodu v primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľoch bola konzistentná s celkovou populáciou.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti v štúdii OPTIMUM

	Ponesimod 20 mg	**Teriflunomid 14 mg**
Klinický koncový ukazovateľ	N = 567	N = 566
Primárny koncový ukazovateľ		
Priemerná anualizovaná miera relapsov[a]	0,202	0,290
Relatívne zníženie miery	30,5 % (p = 0,0003)* (95 % CL: 15,2 %; 43,0 %)	
Pacienti s aspoň jedným potvrdeným relapsom	29,3 %	39,4 %
Sekundárne koncové ukazovatele		
Potvrdená akumulácia zdravotného postihnutia (CDA)[b]	N = 567	N = 566
Pacienti[b] s 12-týždňovou CDA	10,8 %	13,2 %
Zníženie relatívneho rizika[c]	17 % (p = 0,2939) (95 % CL: -18 %; 42 %)	
Pacienti[b] s 24-týždňovou CDA	8,7 %	10,5 %

Zníženie relatívneho rizika[c]	16 % (p = 0,3720) (95 % CL: -24 %; 43 %)	
Koncové ukazovatele z MRI		
Kumulatívny počet kombinovaných jedinečných aktívnych lézií (CUAL)	N = 539	N = 536
Priemerný počet CUAL za rok[d]	1,41	3,16
Relatívne zníženie	56 % (p < 0,0001)* (95 % CL: 45,8 %; 63,6 %)	

Všetky analýzy sú založené na úplnom analytickom súbore (FAS), ktorý zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov.
„N“ označuje počet pacientov zahrnutých do každej analýzy koncových ukazovateľov v každej liečebnej skupine.

[a] Definovaná ako potvrdené relapsy za rok až do konca štúdie (negatívny binomický regresný model so stratifikačnými premennými (EDSS ≤ 3,5 verzus EDSS > 3,5; DMT za posledné 2 roky pred randomizáciou [áno/nie]) a počet relapsov v roku pred zaradením do štúdie (<= 1, >= 2) ako kovariáty)

[b] Na základe času do prvej 12-týždňovej/24-týždňovej udalosti CDA do konca štúdie (odhady pomocou Kaplanovej-Meierovej metódy v 108. týždni)

[c] Definované ako čas do 12-týždňovej/24-týždňovej CDA od začiatku do konca štúdie (stratifikovaný Coxov model proporcionálneho rizika; hodnota p založená na stratifikovanom log-rank teste). Dve vopred plánované metódy nepriameho porovnania preukázali konzistentný klinicky významný účinok ponesimodu v porovnaní s placebom v čase do prvej 12-týždňovej CDA; upravené nepriame porovnanie metódou MAIC ukázalo, že ponesimod znížil 12-týždňovú CDA o 40 % v porovnaní s placebom (pomer rizika: 0,60 [95 % IS: 0,34; 1,05]) a metaanalýza založená na modeli (MBMA) ukázala, že ponesimod znížil riziko 12-týždňovej CDA o 39 % v porovnaní s placebom (pomer rizík: 0,61 [95 % IS: (0,47; 0,80)]

[d] Definovaný ako nové Gd+ T1 lézie plus nové alebo zväčšujúce sa T2 lézie [bez dvojitého započítania lézií] za rok od začiatku liečby do 108. týždňa (negatívny binomický regresný model so stratifikačnými faktormi a Gd+ T1 léziami (prítomnými/neprítomnými) na začiatku liečby ako kovariátmi)

* Štatisticky významné podľa vopred definovanej stratégie multiplicitného testovania, CL: Limity spoľahlivosti

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Ponvory v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe sklerózy multiplex (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ponesimodu je podobná u zdravých osôb a osôb so sklerózou multiplex. Farmakokinetický profil ponesimodu vykazoval medzi účastníkmi „nízku až strednú“ variabilitu, približne 6 % – 33 %, a „nízku“ variabilitu u jednotlivých účastníkov, približne 12 % – 20 %.

Absorpcia

Čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie ponesimodu je 2 – 4 hodiny od podania dávky. Absolútna perorálna biologická dostupnosť dávky 10 mg je 83,8 %.

Vplyv potravy
Potrava nemá klinicky významný účinok na farmakokinetiku ponesimodu, preto sa ponesimod môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní zdravým jedincom je distribučný objem ponesimodu v rovnovážnom stave 160 l.

Ponesimod sa vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny (> 99 %) a distribuuje sa hlavne (78,5 %) v plazmatickej frakcii celej krvi. Štúdie na zvieratách preukázali, že ponesimod ľahko prekonáva hematoencefalickú bariéru.

Biotransformácia

Ponesimod sa pred vylučovaním u ľudí extenzívne metabolizuje, hoci hlavnou cirkulujúcou zložkou v plazme bol nezmenený ponesimod. V ľudskej plazme boli identifikované aj dva neaktívne cirkulujúce metabolity M12 a M13. M13 predstavuje približne 20 % a M12 predstavuje 6 % celkovej expozície súvisiacej s liekom. Obidva metabolity sú neaktívne na receptoroch S1P v koncentráciách dosiahnutých terapeutickými dávkami ponesimodu.

Štúdie *in vitro* s ľudskými pečeňovými preparátmi ukazujú, že k metabolizmu ponesimodu dochádza prostredníctvom viacerých odlišných enzýmových systémov, vrátane viacerých enzýmov CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A a CYP4F12), UGT (hlavne UGT1A1 a UGT2B7) a oxidačných enzýmov nepatriacich medzi CYP450, bez významného príspevku niektorého jednotlivého enzýmu.

Výskumy *in vitro* naznačujú, že pri terapeutickej dávke 20 mg jedenkrát denne nevykazuje ponesimod a jeho metabolit M13 žiadny klinicky relevantný potenciál liekových interakcií pre enzýmy CYP alebo UGT alebo pre transportéry.

Eliminácia

Po jednorazovom intravenóznom podaní je celkový klírens ponesimodu 3,8 l/hodinu. Eliminačný polčas po perorálnom podaní je približne 33 hodín.

Po jednorazovom perorálnom podaní ^{14}C-ponesimodu sa 57 % až 80 % dávky vylúčilo stolicou (16 % ako nezmenený ponesimod) a 10 % až 18 % močom (žiaden nezmenený ponesimod).

Linearita

Po perorálnom podaní ponesimodu sa hodnota C_{max} a AUC zvýšili približne úmerne dávke v skúmanom rozsahu dávky (1 – 75 mg). Rovnovážne hladiny sú približne 2,0- až 2,6-násobne vyššie ako po podaní jednej dávky a dosiahnu sa po 4 dňoch od podania udržiavacej dávky ponesimodu.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. U dospelých pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu (CrCl) stanovený pomocou Cockroftovej-Gaultovej rovnice medzi 30 a 59 ml/min pre stredne závažnú a < 30 ml/min pre závažnú poruchu) nedošlo k významným zmenám v hodnotách C_{max} a AUC pre ponesimod v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (CrCl > 90 ml/min). Účinok dialýzy na farmakokinetiku ponesimodu sa neskúmal. Z dôvodu vysokej väzby ponesimodu na plazmatické bielkoviny (viac ako 99 %) sa neočakáva, že by dialýza zmenila celkovú a neviazanú koncentráciu ponesimodu a na základe týchto úvah sa nepredpokladajú žiadne úpravy dávky.

Porucha funkcie pečene
U dospelých pacientov bez SM s miernym, stredne závažným alebo závažným poškodením pečene (trieda A, B a C podľa Childa-Pugha, N = 8 pre každú kategóriu) sa hodnota $AUC_{0-\infty}$ ponesimodu zvýšila 1,3-, 2,0- a 3,1-násobne v porovnaní so zdravými jedincami. Na základe populačného farmakokinetického hodnotenia u väčšej skupiny osôb (N = 1245), vrátane 55 osôb so SM s miernou poruchou funkcie pečene (klasifikovanou na základe kritérií pracovnej skupiny pre dysfunkciu orgánov Národného onkologického inštitútu), sa odhadovalo 1,1-násobné zvýšenie hodnoty $AUC_{0-\infty}$ ponesimodu v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene.

Ponesimod je kontraindikovaný u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene, pretože riziko nežiaducich reakcií môže byť vyššie.

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky.

Vek
Výsledky populačnej farmakokinetickej analýzy ukázali, že vek (rozsah: 17 až 65 rokov) nemá významný vplyv na farmakokinetiku ponesimodu. Ponesimod sa neskúmal u staršej populácie (> 65 rokov).

Pohlavie
Pohlavie nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku ponesimodu.

Rasa
Neboli pozorované žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely medzi japonskými a belošskými alebo černošskými a belošskými jedincami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V pľúcach sa pozorovala prechodná adaptívna pľúcna histiocytóza a zvýšenie hmotnosti pľúc u myší, potkanov a psov po 4 týždňoch podávania ponesimodu, ale tieto prejavy už neboli prítomné alebo boli menej výrazné po 13 až 52 týždňoch podávania. Hladiny bez pozorovaného nežiaduceho účinku (NOAEL) na pľúcne nálezy boli zistené v 4-týždňových štúdiách toxicity na potkanoch a psoch a súviseli s hodnotami C_{max} a AUC_{0-24} podobnými alebo nižšími ako systémové expozície u človeka po odporúčanej dávke pre človeka (RHD) 20 mg/deň.

Arteriálne lézie pozorované u psa v srdci boli sekundárne k hemodynamickým zmenám. Je známe, že pes je obzvlášť citlivý na hemodynamické zmeny v srdci, a s tým spojená toxicita môže byť špecifická pre tento živočíšny druh a nie je prediktívnym faktorom rizika u ľudí. Pri porovnaní so systémovými expozíciami u ľudí pri RHD 20 mg/deň bola hodnota NOAEL u psa 4,3- resp. 6,2-násobne vyššia ako systémové expozície u ľudí na základe $AUC_{0–24}$ resp. C_{max}.

<u>Genotoxicita a karcinogenita</u>

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

Štúdie perorálnej karcinogenity ponesimodu sa uskutočňovali na myšiach a potkanoch počas 2 rokov. U potkanov sa nepozorovali žiadne neoplastické lézie až do najvyššej testovanej dávky, čo zodpovedá plazmatickej expozícii ponesimodu (AUC), ktorá je 18,7-krát vyššia ako u ľudí pri RHD 20 mg. U myší ponesimod zvýšil kombinovaný celkový výskyt hemangiosarkómu a hemangiómu u všetkých liečených samcov a u samíc s vysokou dávkou. Najnižšou testovanou dávkou u samíc je hladina bez pozorovaného účinku (NOEL) na karcinogenézu a hodnota AUC_{0-24} je 2,4-násobok systémovej expozície u ľudí pri RHD 20 mg.

<u>Fertilita a reprodukčná toxicita</u>

Ponesimod nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov a samíc potkanov pri plazmatických expozíciách (AUC) až do hladiny približne 18- a 31-násobne (u samcov a samíc) vyšších ako sú hladiny u ľudí pri RHD 20 mg/deň.

Keď sa ponesimod podával perorálne gravidným potkanom v období organogenézy, výrazne sa zhoršila miera prežitia embrya/plodu, ako aj jeho rast a morfologický vývoj. Pozorovali sa aj teratogénne účinky s výraznými skeletálnymi a viscerálnymi abnormalitami. Keď sa ponesimod podával perorálne gravidným králikom v období organogenézy, zaznamenal sa mierny nárast postimplantačných potratov a nálezov na plodoch (viscerálnych a skeletálnych). Plazmatická expozícia (AUC) u potkanov a králikov pri NOAEL (1 mg/kg/deň u oboch druhov) je nižšia ako expozícia u ľudí pri RHD 20 mg/deň.

Keď sa ponesimod perorálne podával samiciam potkanov počas gravidity a laktácie, pri najvyššej testovanej dávke sa pozorovalo zníženie prežívania mláďat a prírastku telesnej hmotnosti, ako aj oneskorené pohlavné dozrievanie. Fertilita samíc F1 sa znížila. Hodnota AUC_{0-24} pri NOAEL 10 mg/kg/deň je 1,2- až 1,5-násobok hodnoty u ľudí pri RHD 20 mg/deň. Ponesimod bol prítomný v plazme mláďat F1, čo naznačuje expozíciu z mlieka laktujúcich samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Sodná soľ kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Stearát horečnatý
Mikrokryštalická celulóza
Povidón K30
Koloidný oxid kremičitý bezvodý
Laurylsíran sodný

Obal tablety

Hypromelóza 2910
Monohydrát laktózy
Makrogol 3350
Oxid titaničitý
Triacetín

Ponvory 3 mg filmom obalené tablety
Červený oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)

Ponvory 4 mg filmom obalené tablety
Červený oxid železitý (E172)
Čierny oxid železitý (E172)

Ponvory 5 mg filmom obalené tablety
Čierny oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)

Ponvory 7 mg filmom obalené tablety
Červený oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)

Ponvory 8 mg filmom obalené tablety
Červený oxid železitý (E172)
Čierny oxid železitý (E172)

Ponvory 9 mg filmom obalené tablety
Červený oxid železitý (E172)
Čierny oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)

Ponvory 10 mg filmom obalené tablety
Červený oxid železitý (E172)
Žltý oxid železitý (E172)

Ponvory 20 mg filmom obalené tablety
Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister ALU/ALU s vysúšadlom sa skladá z laminovanej hliníkovej fólie lisovanej za studena s integrovaným vysúšadlom a laminovanej hliníkovej pretláčacej krycej fólie.

Balenie na začatie liečby

Jedno blistrové balenie so 14 filmom obalenými tabletami na 2-týždňový liečebný režim obsahuje:
2 filmom obalené tablety 2 mg
2 filmom obalené tablety 3 mg
2 filmom obalené tablety 4 mg
1 filmom obalenú tabletu 5 mg
1 filmom obalenú tabletu 6 mg
1 filmom obalenú tabletu 7 mg
1 filmom obalenú tabletu 8 mg
1 filmom obalenú tabletu 9 mg
3 filmom obalené tablety 10 mg

Ponvory 20 mg filmom obalené tablety (balenie na udržiavaciu liečbu)

Balenie obsahujúce 28 filmom obalených tabliet alebo viacpočetné balenie obsahujúce 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. mája 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2024