

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ponvory 2 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 2 mg Ponesimod

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 23 mg Lactose.

Ponvory 3 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 3 mg Ponesimod

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 22 mg Lactose.

Ponvory 4 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 4 mg Ponesimod

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 21 mg Lactose.

Ponvory 5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 5 mg Ponesimod

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 118 mg Lactose.

Ponvory 6 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 6 mg Ponesimod

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 117 mg Lactose.

Ponvory 7 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 7 mg Ponesimod

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 117 mg Lactose.

Ponvory 8 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 8 mg Ponesimod

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 116 mg Lactose.

Ponvory 9 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 9 mg Ponesimod

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 115 mg Lactose.

Ponvory 10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Ponesimod

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 114 mg Lactose.

Ponvory 20 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Ponesimod

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 104 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Ponvory 2 mg Filmtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 5 mm mit einer "2" auf der einen Seite und einem Bogen auf der anderen Seite.

Ponvory 3 mg Filmtabletten

Rote, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 5 mm mit einer "3" auf der einen Seite und einem Bogen auf der anderen Seite.

Ponvory 4 mg Filmtabletten

Violette, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 5 mm mit einer "4" auf der einen Seite und einem Bogen auf der anderen Seite.

Ponvory 5 mg Filmtabletten

Grüne, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer "5" auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

Ponvory 6 mg Filmtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer "6" auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

Ponvory 7 mg Filmtabletten

Rote, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer "7" auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

Ponvory 8 mg Filmtabletten

Violette, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer "8" auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

Ponvory 9 mg Filmtabletten

Braune, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer "9" auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

Ponvory 10 mg Filmtabletten

Orangefarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer "10" auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

Ponvory 20 mg Filmtabletten

Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer "20" auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose eingeleitet werden.

Dosierung

Beginn der Behandlung

Die Behandlung muss mit der 14-Tage-Packung zur Einleitung der Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 6.5). Die Behandlung beginnt mit Einnahme einer 2 mg Tablette einmal täglich an Tag 1; die Dosissteigerung erfolgt nach dem in Tabelle 1 dargestellten Titrationsschema.

Tabelle 1: Dosis titrationsschema

Behandlungstag	Tagesdosis
Tage 1 und 2	2 mg
Tage 3 und 4	3 mg
Tage 5 und 6	4 mg
Tag 7	5 mg
Tag 8	6 mg
Tag 9	7 mg
Tag 10	8 mg
Tag 11	9 mg
Tage 12, 13 und 14	10 mg

Wenn die Dosistitration unterbrochen wird, sind die Anweisungen für eine versäumte Dosis zu befolgen (siehe auch Abschnitt 4.2, „Erneuter Beginn der Therapie nach einer Behandlungsunterbrechung während der Titrations- oder der Erhaltungsphase“).

Erhaltungsdosis

Nach Abschluss der Dosistitration (siehe auch Abschnitt 4.2, Beginn der Behandlung) beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Ponvory eine 20 mg Tablette, die einmal täglich eingenommen wird.

Erneuter Beginn der Therapie nach einer Behandlungsunterbrechung während der Titrations- oder der Erhaltungsphase

- wenn weniger als 4 aufeinanderfolgende Dosen versäumt wurden, muss die Behandlung mit der ersten versäumten Dosis wieder aufgenommen werden;
- wenn 4 oder mehr aufeinanderfolgende Dosen versäumt wurden, muss die Behandlung mit Tag 1 (2 mg) des Titrationsschemas (neue Packung zur Einleitung der Behandlung) erneut begonnen werden.

Es wird die gleiche Überwachung der Erstdosis wie zu Behandlungsbeginn empfohlen, wenn 4 oder mehr aufeinanderfolgende Dosen von Ponesimod während der Titrations- oder Erhaltungsphase versäumt wurden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In die klinischen Studien mit Ponesimod wurden keine Patienten im Alter von 65 Jahren und älter eingeschlossen. Ponesimod sollte bei Patienten ab 65 Jahren aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit mit Vorsicht verordnet werden.

Nierenfunktionsstörung

Basierend auf den klinisch-pharmakologischen Studien ist bei Patienten mit leichten bis schweren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ponvory ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B bzw. C) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ponvory bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ponesimod sollte einmal täglich eingenommen werden. Ponesimod kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Immunsupprimierter Zustand (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina pectoris, einen Apoplex, eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz, die eine Hospitalisierung erforderlich machte, hatten oder eine Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA) haben.

- Patienten mit Vorliegen eines AV-Blocks 2. Grades vom Mobitz-Typ II, AV-Block 3. Grades oder eines Sick-Sinus-Syndroms, es sei denn, der Patient hat einen funktionstüchtigen Herzschrittmacher (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen.
- Aktive maligne Erkrankungen.
- Mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B bzw. C).
- Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bradyarrhythmie

Beginn der Therapie mit Ponesimod

Vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod ist bei allen Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG) durchzuführen, um festzustellen, ob Erregungsleitungsstörungen bestehen. Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen wird eine Überwachung der Erstdosis empfohlen (siehe unten).

Zu Behandlungsbeginn mit Ponesimod kann es zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und zu einer Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung kommen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Daher muss ein Titrationsschema angewendet werden, um die Erhaltungsdosis von Ponesimod (20 mg) zu erreichen (siehe Abschnitt 4.2).

Nach Einnahme der Erstdosis von Ponesimod tritt die Abnahme der Herzfrequenz typischerweise innerhalb einer Stunde ein und erreicht ihren niedrigsten Wert innerhalb von 2-4 Stunden. Die Herzfrequenz kehrt in der Regel 4-5 Stunden nach der Einnahme auf den Ausgangswert zurück. Die mittlere Abnahme der Herzfrequenz an Tag 1 der Einnahme (2 mg) betrug 6 Schläge pro Minute. Bei der Auftitrierung nach Tag 1 ist die Abnahme der Herzfrequenz weniger deutlich ausgeprägt, wobei nach Tag 3 keine weitere Abnahme der Herzfrequenz nach der Einnahme beobachtet wurde.

Bei Patienten, die gleichzeitig Betablocker erhalten, ist bei Therapiebeginn mit Ponesimod aufgrund der additiven Wirkung auf die Abnahme der Herzfrequenz Vorsicht geboten; vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod ist möglicherweise eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit dem Betablocker erforderlich (siehe folgenden Abschnitt und Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, die einen Betablocker in gleichbleibender Dosis erhalten, sollte die Herzfrequenz in Ruhe vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod untersucht werden. Wenn die Herzfrequenz in Ruhe unter Dauerbehandlung mit einem Betablocker > 55 Schläge pro Minute ist, kann mit Ponesimod begonnen werden. Liegt die Herzfrequenz in der Ruhephase ≤ 55 Schlägen pro Minute, sollte die Betablocker-Behandlung unterbrochen werden, bis die Ruhfrequenz > 55 Schläge pro Minute beträgt. Dann kann die Behandlung mit Ponesimod initiiert werden. Die Behandlung mit einem Betablocker kann wieder aufgenommen werden, nachdem Ponesimod auf die angestrebte Erhaltungsdosis hochtitriert wurde (siehe Abschnitt 4.5). Die Behandlung mit einem Betablocker kann bei Patienten begonnen werden, die Ponesimod in stabiler Dosis erhalten.

Überwachung der Erstdosis bei Patienten mit bestimmten vorbestehenden Herzerkrankungen

Da der Behandlungsbeginn mit Ponesimod zu einer Abnahme der Herzfrequenz führen kann, wird bei Patienten mit Sinusbradykardie [Herzfrequenz ≤ 55 Schläge pro Minute], AV-Block 1. oder 2. Grades (Mobitz Typ I) oder Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz in der Anamnese, die mehr als 6 Monate vor Behandlungsbeginn aufgetreten und in stabilem Zustand sind, eine 4-stündige Überwachung der Erstdosis empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Erstdosis von Ponesimod ist in einem Umfeld einzunehmen, in dem die Ausstattung zur angemessenen Behandlung einer symptomatischen Bradykardie vorhanden ist. Die Patienten sind für 4 Stunden nach der Erstdosis auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie mit mindestens stündlichen Puls- und Blutdruckmessungen zu überwachen. Am Ende der 4-stündigen Überwachungsphase muss bei diesen Patienten ein EKG aufgezeichnet werden.

Eine zusätzliche Überwachung über 4 Stunden hinaus wird empfohlen, wenn einer der nachfolgenden Punkte zutrifft (auch wenn keine Symptome vorhanden sind). Die Überwachung soll fortgesetzt werden, bis die Befunde abgeklungen sind:

- Die Herzfrequenz beträgt 4 Stunden nach Gabe der Dosis < 45 Schläge pro Minute.
- Die Herzfrequenz befindet sich 4 Stunden nach Gabe der Dosis auf dem niedrigsten Wert, was darauf hindeutet, dass die maximale pharmakodynamische Wirkung auf das Herz möglicherweise noch nicht eingetreten ist.
- Das EKG zeigt 4 Stunden nach Gabe der Dosis einen neu auftretenden AV-Block 2. Grades oder höher.

Wenn nach Gabe der Dosis eine symptomatische Bradykardie, Bradyarrhythmie oder überleitungsbedingte Symptome auftreten oder wenn das EKG nach 4 Stunden einen neu auftretenden AV-Block 2. oder höheren Grades oder einen QTc-Wert von ≥ 500 ms zeigt, ist eine entsprechende Behandlung einzuleiten, eine kontinuierliche EKG-Überwachung zu beginnen und die Überwachung fortzusetzen, bis die Symptome abgeklungen sind, sofern keine pharmakologische Behandlung erforderlich ist. Ist eine pharmakologische Behandlung erforderlich, ist die Überwachung über Nacht fortzusetzen und die 4-stündige Überwachung nach der 2. Gabe zu wiederholen.

Bei den folgenden Patienten soll vor Beginn der Behandlung mit Ponesimod der Rat eines Kardiologen eingeholt werden, um das gesamte Nutzen-Risiko-Verhältnis zu bewerten und die am besten geeignete Überwachungsstrategie festzulegen

- Bei Patienten mit deutlicher QT-Verlängerung ($QTc > 500$ ms) oder solchen, die bereits mit QT-verlängernden Arzneimitteln mit bekannten arrhythmogenen Eigenschaften behandelt werden (Risiko von Torsades de pointes).
- Bei Patienten mit Vorhofflattern/-flimmern oder Arrhythmien, die mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Procainamid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Bei Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, dekompensierter Herzinsuffizienz, welche mehr als 6 Monate vor Behandlungsbeginn auftrat, Herzstillstand, zerebrovaskuläre Erkrankung (TIA, Apoplex, welche vor mehr als 6 Monaten vor Behandlungsbeginn auftraten) in der Anamnese und nicht eingestellter Hypertonie wird die Behandlung nicht empfohlen, da diese Patienten eine Bradykardie schlecht tolerieren können.
- Bei Patienten mit einem AV-Block 2. Grades vom Mobitz-Typ II oder einem AV-Block höheren Grades, Sick-Sinus-Syndrom oder sino-atrialem Herzblock in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.3).
- Bei Patienten mit wiederholt auftretenden Synkopen oder symptomatischer Bradykardie in der Anamnese.
- Bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Herzfrequenz senken (z. B. Betablocker, Non-Dihydropyridin-Calciumkanalblocker – Diltiazem und Verapamil und andere Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken können, wie z. B. Digoxin) (siehe oben und Abschnitt 4.5), ist die mögliche Notwendigkeit einer Umstellung auf Arzneimittel, die die Herzfrequenz nicht senken, zu prüfen. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel während des Behandlungsbeginns mit Ponesimod kann mit schwerer Bradykardie und Herzblock einhergehen.

Infektionen

Infektionsrisiko

Ponesimod bewirkt aufgrund einer reversiblen Sequestrierung von Lymphozyten in lymphatischem Gewebe eine dosisabhängige Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl auf 30-40 % der Ausgangswerte. Daher kann Ponesimod das Infektionsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.8). Im Zusammenhang mit Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren wurden lebensbedrohliche und seltene tödliche Infektionen berichtet.

Vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod sollten die Ergebnisse eines kürzlich (d. h. innerhalb von 6 Monaten oder nach Beendigung einer vorherigen Therapie) durchgeführten großen Blutbildes mit

Differentialblutbild (einschließlich Lymphozytenzahl) geprüft werden. Auch während der Behandlung werden Bewertungen des großen Blutbildes in regelmäßigen Abständen empfohlen. Nachgewiesene absolute Lymphozytenzahlen $< 0,2 \times 10^9/L$ sollten zu einer Unterbrechung der Ponesimod-Therapie führen, bis der Spiegel $> 0,8 \times 10^9/L$ erreicht und eine erneute Einleitung der Ponesimod-Therapie in Betracht gezogen werden kann.

Bei Patienten mit schweren aktiven Infektionen sollte der Behandlungsbeginn mit Ponesimod verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Bei Patienten mit Symptomen einer Infektion während der Therapie sind wirksame diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden. Eine Unterbrechung der Behandlung mit Ponesimod sollte in Betracht gezogen werden, wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt.

Im klinischen Entwicklungsprogramm waren die pharmakodynamischen Effekte, wie z. B. die Senkung der peripheren Lymphozytenzahl, innerhalb einer Woche nach Absetzen von Ponesimod wieder im Normbereich. In der OPTIMUM-Studie kehrten die peripheren Lymphozytenzahlen innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen von Ponesimod in den Normbereich zurück, wobei dies der erste untersuchte Zeitpunkt war. Die Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Infektion sollte nach Absetzen von Ponesimod für 1 bis 2 Wochen fortgesetzt werden (siehe unten und Abschnitt 4.8).

Herpes-Virusinfektionen

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Ponesimod wurden Fälle von Herpes-Virusinfektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten ohne ärztlich bestätigte Anamnese für Varizellen (Windpocken) oder ohne Dokumentation einer vollständigen Impfung gegen das Varizella Zoster Virus (VZV) sollten vor Beginn der Behandlung auf Antikörper gegen VZV untersucht werden. Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollte vor Beginn einer Behandlung mit Ponesimod eine vollständige Immunisierung mit einem Varizellen-Impfstoff erfolgen. Der Behandlungsbeginn mit Ponesimod sollte um 4 Wochen aufgeschoben werden, damit die Impfung ihre volle Wirkung entfalten kann. Siehe untenstehenden Abschnitt „Impfungen“.

Kryptokokken-Infektionen

Es wurden Fälle tödlicher Kryptokokken-Meningitis (KM) und disseminierter Kryptokokken-Infektionen bei anderen S1P-Rezeptor-Modulatoren berichtet. Im klinischen Entwicklungsprogramm wurden keine Fälle von Kryptokokken-Meningitis bei mit Ponesimod behandelten Patienten berichtet. Ärzte sollen sorgfältig auf klinische Symptome oder Anzeichen der Kryptokokken-Meningitis achten. Patienten mit Symptomen oder Anzeichen, die einer Kryptokokken-Infektion entsprechen, sollen sich einer sofortigen diagnostischen Abklärung und Behandlung unterziehen. Die Behandlung mit Ponesimod soll ausgesetzt werden, bis eine Kryptokokken-Infektion ausgeschlossen wurde. Bei Diagnose einer Kryptokokken-Meningitis muss eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine opportunistische Virusinfektion des Gehirns, die durch das JC-Virus (JCV) verursacht wird, die typischerweise nur bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem auftritt und in der Regel zum Tod oder zu schwerer Behinderung führt. Die typischen mit einer PML assoziierten Symptome sind vielfältig, entwickeln sich über Tage bis Wochen fort und umfassen eine fortschreitende Schwäche einer Körperhälfte oder eine Schwerfälligkeit der Gliedmaßen, Sehstörungen sowie Veränderungen im Denken, des Gedächtnisses und der Orientierung, die zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen führen können.

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurden keine Fälle von PML bei mit Ponesimod behandelten Patienten berichtet; es wurde jedoch über eine PML bei Patienten berichtet, die mit einem S1P-Rezeptor-Modulator und anderen Therapien der Multiplen Sklerose (MS) behandelt wurden. PML wurde mit einigen Risikofaktoren in Verbindung gebracht (z. B. immunsupprimierte Patienten,

Polytherapie mit Immunsuppressiva). Ärzte sollen sorgfältig auf klinische Symptome oder Befunde aus der Magnetresonanztomografie (MRT) achten, die auf eine PML hinweisen können. MRT-Befunde können vor klinischen Anzeichen oder Symptomen sichtbar sein. Besteht ein Verdacht auf PML, muss die Behandlung mit Ponesimod ausgesetzt werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde. Bei Bestätigung ist die Behandlung mit Ponesimod abzubrechen.

Vorherige und begleitende Behandlung mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder immunsuppressiven Therapien

Bei Patienten mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder immunsuppressiven Therapien (einschließlich Kortikosteroiden) oder bei vorheriger Anwendung dieser Arzneimittel in der Anamnese sollen mögliche unbeabsichtigte additive Wirkungen auf das Immunsystem vor Beginn der Behandlung mit Ponesimod berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei einer Umstellung von Arzneimitteln mit verlängerter Immunwirkung müssen die Halbwertszeit und die Wirkungsweise dieser Arzneimittel bei Beginn der Behandlung mit Ponesimod berücksichtigt werden, um unbeabsichtigte additive Wirkungen auf das Immunsystem zu vermeiden und gleichzeitig das Risiko einer Krankheitsreaktivierung zu minimieren.

Die pharmakokinetische/pharmakodynamische Modellierung zeigt, dass die Lymphozytenzahlen bei mehr als 90 % der gesunden Probanden innerhalb einer Woche nach Absetzen der Ponesimod-Therapie in den Normbereich zurückkehrten (siehe Abschnitt 5.1). Im klinischen Entwicklungsprogramm waren die pharmakodynamischen Effekte, wie z. B. die Senkung der peripheren Lymphozytenzahl, innerhalb einer Woche nach der letzten Dosis wieder im Normbereich.

Die Anwendung von Immunsuppressiva kann zu einer additiven Wirkung auf das Immunsystem führen, daher ist bis zu einer Woche nach der letzten Dosis Ponesimod Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Impfungen

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen bei Patienten, die Ponesimod einnehmen, vor. Impfungen können weniger wirksam sein, wenn sie während der Ponesimod-Behandlung angewendet werden.

Die Verwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist zu vermeiden während Patienten Ponesimod einnehmen. Wenn die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen erforderlich ist, muss die Behandlung mit Ponesimod 1 Woche vor bis 4 Wochen nach einer geplanten Impfung pausiert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Makulaödem

Ponesimod erhöht das Risiko für ein Makulaödem (siehe Abschnitt 4.8). Eine augenärztliche Untersuchung des Augenhintergrundes, einschließlich der Makula, wird bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn und jederzeit erneut dann empfohlen, sobald ein Patient während der Behandlung mit Ponesimod von einer Veränderung des Sehvermögens berichtet.

In der klinischen Studie, in der Patienten mit allen Dosierungen von Ponesimod behandelt wurden, lag die Rate für ein Makulaödem bei 0,7 %; die Mehrheit der Patienten wies vorbestehende Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen auf. Die meisten Fälle traten innerhalb der ersten 6 Therapiemonate auf.

Eine Therapie mit Ponesimod darf bei Patienten mit Makulaödem erst nach dessen Abklingen begonnen werden.

Die Weiterführung der Ponesimod-Therapie bei Patienten mit Makulaödem wurde nicht untersucht. Patienten, die sich mit Symptomen eines Makulaödems vorstellen, müssen ophthalmologisch untersucht werden und bei Bestätigung muss die Behandlung mit Ponesimod abgesetzt werden. Die

Entscheidung für oder gegen die Wiederaufnahme der Behandlung mit Ponesimod nach der Abheilung muss unter Abwägung des potenziellen Nutzens und der Risiken für den einzelnen Patienten erfolgen.

Makulaödem bei Patienten mit Uveitis oder Diabetes mellitus in der Anamnese

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus besteht ein erhöhtes Risiko für Makulaödeme während der Therapie mit S1P-Rezeptor-Modulatoren. Daher muss bei diesen Patienten vor Beginn der Behandlung mit Ponesimod eine Untersuchung des Augenhintergrunds, einschließlich der Makula, durchgeführt werden und während der Therapie regelmäßige Nachuntersuchungen erfolgen.

Auswirkungen auf die Atemwege

Bei mit Ponesimod behandelten Patienten wurden dosisabhängige Verminderungen des forcierten expiratorischen Volumens über eine Sekunde (FEV₁) und Verminderungen der Diffusions-Lungenkapazität für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) beobachtet, die meist im ersten Monat nach Behandlungsbeginn auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die mit der Ponesimod-Behandlung verbundenen Atemwegssymptome können durch die Anwendung eines kurzwirksamen Beta-2-Agonisten behoben werden.

Bei Patienten mit schwerer Atemwegserkrankung, Lungenfibrose oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung muss Ponesimod mit Vorsicht angewendet werden. Wenn klinisch angezeigt, soll während der Therapie mit Ponesimod eine Spirometrie zur Beurteilung der Atemfunktion durchgeführt werden.

Leberschädigung

Bei mit Ponesimod behandelten Patienten können Erhöhungen der Transaminasen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod müssen die aktuellen (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate) Transaminasen- und Bilirubinwerte geprüft werden.

Patienten, die während der Behandlung mit Ponesimod Symptome entwickeln, welche auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, wie z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Fatigue, Anorexie, Hautausschlag mit Eosinophilie oder Gelbsucht und/oder dunkler Urin, müssen auf Hepatotoxizität überwacht werden. Ponesimod ist abzusetzen, wenn eine wesentliche Leberschädigung nachgewiesen wird (z. B. übersteigt der Wert der ALT (Alanin-Aminotransferase) das 3-fache der oberen Normgrenze und das Gesamtbilirubin das 2-fache der oberen Normgrenze).

Obwohl keine Daten vorliegen, die belegen, dass Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung einem erhöhten Risiko für den Anstieg der Leberfunktionswerte unter Einnahme von Ponesimod unterliegen, ist bei der Anwendung von Ponesimod bei Patienten mit einer klinisch relevanten Lebererkrankung in der Anamnese Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Erhöhter Blutdruck

Bei mit Ponesimod behandelten Patienten wurde ein leichter, reversibler Anstieg des Blutdrucks (mittlere Änderung weniger als 3 mmHg) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Der Blutdruck sollte während der Behandlung mit Ponesimod regelmäßig überwacht und entsprechend eingestellt werden.

Kutane Neoplasien

Da ein potenzielles Risiko für Hautmalignome besteht (siehe Abschnitt 4.8), sollen mit Ponesimod behandelte Patienten vor einer ungeschützten Exposition gegenüber Sonnenlicht gewarnt werden. Bei diesen Patienten darf keine gleichzeitige Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder eine PUVA (Psoralen Plus UV-A)-Photochemotherapie durchgeführt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Ausgehend von tierexperimentellen Studien kann Ponesimod fetale Schäden verursachen. Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, ist Ponesimod wegen des Risikos für den Fötus kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Vor Behandlungsbeginn muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen (siehe Abschnitt 4.6). Da es etwa eine Woche dauert, bis Ponesimod aus dem Körper ausgeschieden ist, müssen Frauen im gebärfähigen Alter eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode während und für eine Woche nach der Beendigung der Behandlung mit Ponesimod anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)

Bei Patienten, die einen S1P-Rezeptor-Modulator erhalten, wurden seltene Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms berichtet. Derartige Ereignisse wurden bei mit Ponesimod behandelten Patienten im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms nicht berichtet. Sollte allerdings ein mit Ponesimod behandelter Patient unerwartete neurologische oder psychiatrische Symptome/Anzeichen (z. B. kognitive Ausfälle, Verhaltensänderungen, kortikale Sehstörungen oder andere neurologische kortikale Symptome/Anzeichen), die auf einen Anstieg des intrakraniellen Drucks hindeuten, oder eine zunehmende neurologische Verschlechterung entwickeln, soll der Arzt umgehend eine vollständige körperliche und neurologische Untersuchung veranlassen und ein MRT in Betracht ziehen. Die Symptome eines PRES sind in der Regel reversibel, können sich aber zu einem ischämischen Schlaganfall oder einer Hirnblutung weiterentwickeln. Eine Verzögerung der Diagnose und Behandlung kann zu dauerhaften neurologischen Folgeschäden führen. Bei Verdacht auf PRES ist Ponesimod abzusetzen.

Wiederauftreten der Krankheitsaktivität nach Absetzen von Ponesimod

Eine schwere Exazerbation der Erkrankung, einschließlich eines Krankheitsrückfalls, wurde nach Absetzen eines S1P-Rezeptor-Modulators in seltenen Fällen berichtet. Die Möglichkeit einer schweren Exazerbation der Erkrankung sollte nach Absetzen der Behandlung mit Ponesimod in Betracht gezogen werden. Patienten sollten auf eine schwere Exazerbation oder das Wiederauftreten einer hohen Krankheitsaktivität nach Absetzen von Ponesimod hin überwacht werden, und es soll eine entsprechende Behandlung, wie erforderlich, begonnen werden (siehe oben).

Sonstige Bestandteile

Lactose

Ponvory enthält Lactose (siehe Abschnitt 2). Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, vollständigem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antineoplastische, immunmodulierende oder immunsuppressive Therapien

Ponesimod wurde nicht in Kombination mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder immunsuppressiven Therapien untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung ist wegen des Risikos additiver Immuneffekte während einer solchen Therapie und in den Wochen nach der Anwendung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Antiarrhythmische Arzneimittel, QT-verlängernde Arzneimittel, Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken können

Ponesimod wurde bei Patienten, die QT-verlängernde Arzneimittel einnehmen, nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Betablocker

Der negativ chronotrope Effekt einer gleichzeitigen Anwendung von Ponesimod und Propranolol wurde in einer eigenen pharmakodynamischen Sicherheitsstudie untersucht. Die Zugabe von Ponesimod zu Propranolol im Steady-State hat eine additive Wirkung auf die Herzfrequenz.

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen wurde das Aufitrierungsschema von Ponesimod (siehe Abschnitt 4.2) bei Studienteilnehmern angewendet, die Propranolol (80 mg) einmal täglich im Steady-State erhielten. Im Vergleich zu Ponesimod als Monotherapie führte die Kombination mit Propranolol nach der Erstdosis von Ponesimod (2 mg) zu einer Abnahme der mittleren stündlichen Herzfrequenz um 12,4 Schläge pro Minute (90 % KI: -15,6 bis -9,1) und nach der ersten Dosis von Ponesimod (20 mg) nach der Aufitrierung zu einer Abnahme der mittleren stündlichen Herzfrequenz um 7,4 Schläge pro Minute (90 % KI: -10,9 bis -3,9). Es wurden keine signifikanten Änderungen in der Pharmakokinetik von Ponesimod oder Propranolol beobachtet.

Impfstoffe

Impfungen können weniger wirksam sein, wenn sie während der Behandlung mit Ponesimod und bis zu 1 Woche nach Absetzen von Ponesimod verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung attenuierter Lebendimpfstoffe kann ein Infektionsrisiko darstellen und sollte daher während der Behandlung mit Ponesimod und bis zu einer Woche nach Absetzen der Behandlung mit Ponesimod vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Ponesimod

Es ist unwahrscheinlich, dass Arzneimittel, die Inhibitoren der wichtigsten CYP- oder UGT-Enzyme sind, die Pharmakokinetik von Ponesimod beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Ponesimod mit starken Induktoren mehrerer Stoffwechselwege von Ponesimod (siehe Abschnitt 5.2) kann die systemische Exposition von Ponesimod verringern. Es ist unklar, ob diese Verringerung klinisch relevant ist.

Ponesimod ist kein Substrat von P-gp-, BCRP-, OATP1B1- oder OATP1B3-Transportern. Es ist unwahrscheinlich, dass Arzneimittel, die Inhibitoren dieser Transporter sind, die Pharmakokinetik von Ponesimod beeinflussen.

Wirkung von Ponesimod auf andere Arzneimittel

Es ist unwahrscheinlich, dass Ponesimod und seine Metaboliten ein klinisch relevantes Wechselwirkungspotenzial mit CYP- oder UGT-Enzymen oder Transportern aufweisen (siehe Abschnitt 5.2).

Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Anwendung von Ponesimod mit einem oralen hormonellen Kontrazeptivum (mit 1 mg Norethisteron und 35 µg Ethinylestradiol) zeigte keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung mit Ponesimod. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Ponesimod die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva herabsetzt. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene enthalten,

durchgeführt, jedoch ist ein Effekt von Ponesimod auf die Exposition dieser Kontrazeptiva nicht zu erwarten.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Ponvory ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vor dem Behandlungsbeginn mit Ponvory muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen. Frauen müssen über das mögliche schwerwiegende Risiko für den Fötus und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung während der Behandlung mit Ponesimod aufgeklärt werden. Da Ponesimod nach Beendigung der Behandlung erst nach etwa einer Woche aus dem Körper ausgeschieden ist, besteht das potenzielle Risiko für den Fötus möglicherweise fort und Frauen müssen während dieses Zeitraums eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Spezifische Maßnahmen sind auch in der Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe enthalten. Diese Maßnahmen müssen vor der Verordnung von Ponesimod an Patientinnen und während der Behandlung durchgeführt werden.

Beim Beenden der Ponesimod-Therapie zur Planung einer Schwangerschaft sollte die mögliche Rückkehr der Krankheitsaktivität berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Ponvory ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Obwohl keine Daten zur Anwendung von Ponesimod bei Schwangeren vorliegen, haben tierexperimentelle Studien eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Wird eine Frau während der Therapie schwanger, muss Ponesimod sofort abgesetzt werden. Es muss eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko schädlicher Auswirkungen auf den Fötus erfolgen (siehe Abschnitt 5.3) und es müssen Folgeuntersuchungen durchgeführt werden.

Auf der Grundlage klinischer Erfahrungen bei Patienten, die einen anderen S1P-Rezeptor-Modulator erhalten, ist die Anwendung mit einem erhöhten Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen verbunden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ponesimod oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Eine Studie an laktierenden Ratten deutet auf eine Ausscheidung von Ponesimod in die Milch hin (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Ponvory soll während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Die Wirkung von Ponesimod auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Daten aus präklinischen Studien liefern keine Hinweise darauf, dass Ponesimod mit einem erhöhten Risiko verminderter Fertilität verbunden sein könnte (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ponvory hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Nasopharyngitis (19,7 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (17,9 %) und Infektionen der oberen Atemwege (11 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die mit Ponesimod in kontrollierten klinischen Studien und nicht kontrollierten Verlängerungsstudien berichtet wurden, sind nach Häufigkeit aufgeführt, beginnend mit den am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen. Die Häufigkeiten sind gemäß folgender Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege	Harnwegsinfektion, Bronchitis, Grippe, Rhinitis, Atemwegsinfektion, Virusinfektion der Atemwege, Pharyngitis, Sinusitis, Virusinfektion, Herpes zoster, Laryngitis, Pneumonie	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphopenie, Lymphozytenzahl erniedrigt	
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Schlaflosigkeit, Angst	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Hypästhesie, Somnolenz, Migräne	
Augenerkrankungen		Makulaödem	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzerkrankungen			Bradykardie
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Dyspnoe, Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Dyspepsie	Mund-trockenheit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen, Arthralgie, Schmerz in einer Extremität, Bänderzerrung	Gelenk-schwellung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue, Fieber, periphere Ödeme, Brustkorbbeschwerden	
Untersuchungen	Alaninaminotransferase erhöht	Aspartataminotransferase erhöht, Hypercholesterinämie, Leberenzym erhöht, C-reaktives Protein erhöht, Transaminasen erhöht, Cholesterin im Blut erhöht	Hyperkaliämie

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Bradyarrhythmie

In der Phase-III-Studie OPTIMUM (siehe Abschnitt 5.1) trat eine Bradykardie zu Behandlungsbeginn (Sinusbradykardie/Herzfrequenz < 50 Schläge/min im EKG an Tag 1) bei 5,8 % der mit Ponesimod behandelten Patienten auf, verglichen mit 1,6 % der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Patienten, bei denen eine Bradykardie auftrat, waren im Allgemeinen asymptomatisch. Die Bradykardie klang bei allen Patienten ohne Intervention ab und erforderte kein Absetzen der Ponesimod-Behandlung. An Tag 1 hatten 3 mit Ponesimod behandelte Patienten eine asymptomatische Herzfrequenz von ≤ 40 Schläge/min nach der Einnahme von Ponesimod; alle 3 Patienten hatten Ausgangswerte für die Herzfrequenz von < 55 Schlägen/min.

Der Beginn der Behandlung mit Ponesimod wurde mit vorübergehenden AV-Überleitungsverzögerungen in Zusammenhang gebracht, die einem ähnlichen zeitlichen Muster folgen wie die beobachtete Abnahme der Herzfrequenz während der Dosistitration. Die AV-Überleitungsverzögerungen manifestierten sich als AV-Block 1. Grades (verlängertes PR-Intervall im EKG), welcher bei 3,4 % der mit Ponesimod behandelten Patienten und bei 1,2 % der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten, in der Studie OPTIMUM auftrat. In der Studie OPTIMUM wurden keine AV-Blöcke 2. Grades, Mobitz Typ I (Wenckebach), festgestellt. Die Überleitungsstörungen waren in der Regel vorübergehend, asymptomatisch, klangen innerhalb von 24 Stunden und ohne Intervention ab und erforderten kein Absetzen der Ponesimod-Behandlung.

Infektionen

In der Phase-III-Studie OPTIMUM (siehe Abschnitt 5.1) war die Gesamtrate der Infektionen zwischen den mit Ponesimod behandelten Patienten und denen, die Teriflunomid 14 mg erhielten, vergleichbar (54,2 % bzw. 52,1 %). Nasopharyngitis und Virusinfektionen traten bei den mit Ponesimod behandelten Patienten häufiger auf. Schwerwiegende oder schwere Infektionen traten mit einer Rate von 1,6 % bei den mit Ponesimod behandelten Patienten auf, verglichen mit 0,9 % der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten.

In der Studie OPTIMUM unterschied sich die Rate der Herpes-Infektionen zwischen den mit Ponesimod behandelten Patienten und denen, die Teriflunomid 14 mg erhielten (4,8 %), nicht.

Verringerung der Lymphozytenzahl im Blut

In der Studie OPTIMUM kamen bei 3,2 % der mit Ponesimod behandelten Patienten im Vergleich zu keinem der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten, Lymphozytenzahlen von weniger als $0,2 \times 10^9/l$ vor, wobei sich die Werte in der Regel unter der weiteren Behandlung mit Ponesimod auf mehr als $0,2 \times 10^9/l$ normalisierten.

Makulaödem

In der Studie OPTIMUM wurden bei 1,1 % der mit Ponesimod behandelten Patienten im Vergleich zu keinem der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten, Makulaödeme berichtet.

Erhöhung der Leberenzyme

In der Studie OPTIMUM stieg der ALT-Wert bei 17,3 % bzw. 4,6 % der mit Ponesimod behandelten Patienten auf das 3- bzw. 5-fache der oberen Normgrenze an, im Vergleich zu 8,3 % bzw. 2,5 % der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Der ALT-Wert stieg bei 0,7 % der mit Ponesimod behandelten Patienten um das 8-fache der oberen Normgrenze an, verglichen mit 2,1 % der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Die Mehrzahl der Erhöhungen trat innerhalb von 6 oder 12 Monaten nach Behandlungsbeginn auf. Die ALT-Spiegel kehrten nach Absetzen von Ponesimod in den Normbereich zurück. Die meisten Fälle mit ALT-Erhöhungen $\geq 3 \times$ der oberen Normgrenze klangen unter fortgesetzter Ponesimod-Behandlung ab, und die übrigen Fälle klangen nach Absetzen der Behandlung ab. In klinischen Studien wurde Ponesimod abgesetzt, wenn die Erhöhung einen Anstieg um das 3-fache überstieg und der Patient Symptome im Zusammenhang mit einer Leberfunktionsstörung zeigte.

Krampfanfälle

In der Studie OPTIMUM wurden bei 1,4 % der mit Ponesimod behandelten Patienten Krampfanfälle berichtet, verglichen mit 0,2 % bei Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Es ist nicht bekannt, ob diese Ereignisse mit den Auswirkungen der MS, mit Ponesimod oder mit einer Kombination aus beidem in Zusammenhang standen.

Auswirkungen auf die Atemwege

Bei mit Ponesimod behandelten Patienten wurden dosisabhängige Verminderungen des forcierten expiratorischen Volumens über eine Sekunde (FEV₁) beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). In der Studie OPTIMUM wies ein höherer Anteil der mit Ponesimod behandelten Patienten (19,4 %) eine Reduktion des prozentualen vorhergesagten FEV₁ von mehr als 20 % gegenüber des Ausgangswertes auf, verglichen mit 10,6 % der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Die Reduktion des prozentualen vorhergesagten FEV₁ nach 2 Jahren gegenüber des Ausgangswertes betrug 8,3 % bei den mit Ponesimod behandelten Patienten im Vergleich zu 4,4 % bei den Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Die Veränderungen bezüglich FEV₁ und DL_{CO} scheinen nach Absetzen der Behandlung teilweise reversibel zu sein. In der Studie OPTIMUM brachen 7 Patienten die Behandlung mit Ponesimod aufgrund von pulmonalen unerwünschten Ereignissen (Dyspnoe) ab. Ponesimod wurde bei MS-Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung untersucht. Die Veränderungen des FEV₁-Werts waren in dieser Untergruppe ähnlich wie in der Untergruppe der Patienten ohne Lungenerkrankungen zu Studienbeginn.

Erhöhter Blutdruck

In der Studie OPTIMUM wiesen mit Ponesimod behandelte Patienten einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks um 2,9 mmHg und des diastolischen Blutdrucks um 2,8 mmHg auf, verglichen mit 2,8 mmHg bzw. 3,1 mmHg bei Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Ein Blutdruckanstieg unter Ponesimod wurde erstmals etwa einen Monat nach Behandlungsbeginn festgestellt und hielt bei fortgesetzter Behandlung an. Die Blutdruckwerte nach Absetzen der Behandlung mit Ponesimod deuten auf eine Reversibilität hin. Hypertonie wurde bei 10,1 % der mit Ponesimod behandelten Patienten und bei 9,0 % der mit Teriflunomid 14 mg behandelten Patienten als Nebenwirkung berichtet.

Kutane Neoplasien

In der Studie OPTIMUM wurden ein Fall von malignem Melanom und zwei Fälle von Basalzellkarzinom (0,4 %) bei mit Ponesimod behandelten Patienten berichtet, verglichen mit einem Fall von Basalzellkarzinom (0,2 %) unter Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Im Zusammenhang mit einem anderen SIP-Rezeptor-Modulator wurde über ein erhöhtes Risiko für kutane Malignome berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Bei Patienten mit einer Überdosis Ponesimod, insbesondere zu Beginn/bei Wiederaufnahme der Behandlung, ist es wichtig, auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie sowie AV-Überleitungsblöcke zu achten, wozu gegebenenfalls eine Fortsetzung der Überwachung über Nacht gehört. Es sollten regelmäßige Messungen der Pulsfrequenz und des Blutdrucks sowie EKGs vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Ponesimod. Weder Dialyse noch Plasmaaustausch würden zu einer bedeutenden Entfernung von Ponesimod aus dem Körper führen. Die durch Ponesimod induzierte Abnahme der Herzfrequenz kann durch Atropin umgekehrt werden.

Im Falle einer Überdosierung soll Ponesimod abgesetzt und eine allgemeine unterstützende Behandlung eingeleitet werden, bis die klinische Toxizität vermindert oder aufgehoben ist. Es ist ratsam, sich an eine Giftnotrufzentrale zu wenden, um die neuesten Empfehlungen für das Management einer Überdosierung zu erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA50.

Wirkmechanismus

Ponesimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-1-Modulator. Ponesimod bindet mit hoher Affinität an den S1P-Rezeptor 1, der sich auf Lymphozyten befindet.

Ponesimod blockiert den Austritt der Lymphozyten aus den Lymphknoten und reduziert die Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut. Der Wirkmechanismus von Ponesimod bei Multipler Sklerose könnte auf der Verringerung der Lymphozytenmigration in das zentrale Nervensystem beruhen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Immunsystem

Bei gesunden Probanden induziert Ponesimod ab einer Einzeldosis von 5 mg aufwärts eine dosisabhängige Reduktion der Lymphozytenzahl im peripheren Blut, wobei die größte Reduktion 6 Stunden nach der Einnahme beobachtet und durch eine reversible Sequestrierung von Lymphozyten im lymphoiden Gewebe verursacht wird. Nach 7 Tagesdosen von 20 mg betrug die größte Abnahme der absoluten mittleren Lymphozytenzahl 26 % des Ausgangswertes (650 Zellen/ μ L) und wurde 6 Stunden nach der Einnahme beobachtet. Im peripheren Blut sind B-Zellen [CD19+] und T-Zellen [CD3+], T-Helferzellen [CD3+CD4+] und zytotoxische T-Zellen [CD3+CD8+] alle betroffen, nicht jedoch NK-Zellen. T-Helferzellen waren gegenüber der Wirkung von Ponesimod empfindlicher als T-zytotoxische Zellen.

Die pharmakokinetische/pharmakodynamische Modellierung zeigt, dass die Lymphozytenzahlen bei > 90 % der gesunden Probanden innerhalb einer Woche nach Absetzen der Therapie in den Normbereich zurückkehrten. Im klinischen Entwicklungsprogramm kehrten die peripheren Lymphozytenzahlen innerhalb einer Woche nach Absetzen von Ponesimod wieder in den Normbereich zurück.

In der Studie OPTIMUM kehrte die Lymphozytenzahl bei 94 % der Patienten in den Normbereich zurück und lag bei 99 % der Patienten oberhalb von $0,8 \times 10^9$ Zellen/l bei der ersten planmäßigen Nachuntersuchung (Tag 15) nach Absetzen der Ponesimod-Behandlung.

Herzfrequenz und -rhythmus.

Ponesimod verursacht zu Behandlungsbeginn eine vorübergehende dosisabhängige Abnahme der Herzfrequenz und AV-Überleitungsverzögerungen (siehe Abschnitt 4.4). Die Herzfrequenzabnahmen erreichten bei Dosen ≥ 40 mg ein Plateau. Bradyarrhythmische Ereignisse (AV-Blöcke) wurden im Vergleich zu Placebo mit höherer Inzidenz unter Ponesimod-Behandlung festgestellt. Dieser Effekt beginnt innerhalb der ersten Stunde nach der Einnahme und erreicht sein Maximum 2-4 Stunden nach der Einnahme. Die Herzfrequenz kehrt im Allgemeinen innerhalb von 4-5 Stunden nach der Einnahme an Tag 1 zu den Ausgangswerten zurück. Dieser Effekt nimmt bei wiederholter Einnahme ab, was auf eine Toleranz hinweist.

Bei der allmählichen Auftitrierung von Ponesimod ist die Abnahme der Herzfrequenz weniger stark ausgeprägt und es wurden keine AV-Blöcke 2. Grades vom Mobitz-Typ II oder höheren Grades beobachtet.

Die durch Ponesimod induzierte Abnahme der Herzfrequenz kann durch Atropin umgekehrt werden.

Auswirkung auf das QT/QTc-Intervall und die Elektrophysiologie des Herzens

In einer umfassenden QT-Studie mit supra-therapeutischen Dosen von 40 mg und 100 mg Ponesimod (das 2- bzw. 5-fache der empfohlenen Erhaltungsdosis) im Steady-State führte die Behandlung mit Ponesimod zu einer leichten Verlängerung des individuell bereinigten QT-Intervalls, wobei die obere Grenze des zweiseitigen 90%-Konfidenzintervalls (KI) bei 11,3 ms (40 mg) und 14,0 ms (100 mg) lag. In Zusammenhang mit der Ponesimod-Behandlung gab es keine einheitlichen Anzeichen für eine erhöhte Inzidenz von Ausreißern des individuell bereinigten QT-Intervalls, weder hinsichtlich des Absolutwerts noch hinsichtlich einer Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Auf der Grundlage der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung wird für die therapeutische Dosis von 20 mg kein klinisch relevanter Effekt auf das individuell bereinigte QT-Intervall erwartet (siehe Abschnitt 4.4).

Lungenfunktion

Bei mit Ponesimod behandelten Teilnehmern wurden dosisabhängige Verminderungen des absoluten forcierten expiratorischen Volumens über eine Sekunde beobachtet. Diese waren größer als bei Teilnehmern, die Placebo erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Ponesimod wurde in der Phase-III-Studie OPTIMUM untersucht, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign, in der Patienten mit schubförmiger MS (RMS, Relapsing Multiple Sclerosis) über 108 Wochen behandelt wurden. In die Studie wurden Patienten mit einem von Beginn an schubförmigen Verlauf der MS (RRMS; Relapsing Remitting Multiple Sclerosis oder SPMS; Secondary Progressive Multiple Sclerosis mit überlagerten Schüben) und einem Expanded Disability Status Scale (EDSS) Score von 0 bis 5,5 eingeschlossen, bei denen mindestens ein Schub innerhalb des letzten Jahres oder zwei Schübe innerhalb der letzten zwei Jahre auftraten oder bei denen mindestens eine Gadolinium-anreichernde (Gd+) Läsion auf einem MRT des Gehirns innerhalb der letzten 6 Monate oder zu Studienbeginn vorlag.

Die Patienten wurden randomisiert und erhielten ab Beginn der 14-tägigen Dosistitration entweder einmal täglich Ponesimod oder Teriflunomid 14 mg (siehe Abschnitt 4.2). Neurologische Untersuchungen wurden alle 12 Wochen sowie zum Zeitpunkt eines vermuteten Schubs durchgeführt. MRTs des Gehirns wurden zu Studienbeginn und in den Wochen 60 und 108 durchgeführt.

Der primäre Endpunkt der Studie war die jährliche Schubrate (ARR; Annualized Relapse Rate) von Studienbeginn bis zum Ende der Studie. Der primäre und die sekundären Endpunkte wurden mittels präspezifizierter Fallback-Testsequenz hierarchisch getestet: die kumulative Anzahl der kombinierten

einzelnen aktiven Läsionen (CUAL; Combined Unique Active Lesions, definiert als neue Gd+ T1-Läsionen plus neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen [ohne Doppelzählung von Läsionen]) von Studienbeginn bis Woche 108; die Zeit bis zur 12-wöchigen bestätigten Zunahme der Behinderung (CDA; Confirmed Disability Accumulation) von Studienbeginn bis Studienende; und die Zeit bis zur 24-wöchigen CDA von Studienbeginn bis Studienende. Eine 12-wöchige CDA wurde definiert als ein Anstieg von mindestens 1,5 gegenüber dem EDSS Ausgangswert bei Teilnehmern mit einem EDSS-Baseline-Score von 0 oder ein Anstieg von mindestens 1,0 in der EDSS bei Teilnehmern mit einem EDSS-Baseline-Score von 1,0 bis 5,0 oder ein Anstieg von mindestens 0,5 in der EDSS bei Teilnehmern mit einem EDSS-Baseline-Score $\geq 5,5$, der nach 12 Wochen bestätigt wurde.

In der Studie OPTIMUM wurden 1133 Patienten randomisiert und entweder mit Ponesimod (N = 567) oder Teriflunomid 14 mg (N = 566) behandelt. 86,4 % der mit Ponesimod behandelten Patienten und 87,5 % der mit Teriflunomid 14 mg behandelten Patienten schlossen die Studie gemäß Protokoll ab. Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika waren zu Beginn in den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Zu Beginn betrug das Durchschnittsalter der Patienten 37 Jahre (Standardabweichung 8,74), 97 % waren weiß und 65 % weiblich. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 7,6 Jahre, die mittlere Anzahl der Schübe im vergangenen Jahr 1,3 und der mittlere EDSS-Score 2,6; 57 % der Patienten hatten zuvor keine krankheitsmodifizierende Behandlung (DMT; Disease Modifying Therapy) gegen MS erhalten. Zu Beginn hatten 40 % der mit Ponesimod behandelten Patienten eine oder mehrere Gd+ T1-Läsionen im MRT des Gehirns (Mittelwert 1,9).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Analyse von Patientenpopulationen mit unterschiedlichen Ausgangswerten der Krankheitsaktivität, einschließlich aktiver und hochaktiver Erkrankung, ergab, dass die Wirksamkeit von Ponesimod hinsichtlich der primären und sekundären Endpunkte mit der Gesamtpopulation übereinstimmte.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse der Studie OPTIMUM

	Ponesimod 20 mg	Teriflunomid 14 mg
Klinischer Endpunkt	N = 567	N = 566
Primärer Endpunkt		
Mittlere jährliche Schubrate ^a	0,202	0,290
Relative Reduktion	30,5 % (p = 0,0003)* (95 % KI: 15,2 %; 43,0 %)	
Anteil der Patienten mit mindestens einem bestätigten Schub	29,3 %	39,4 %
Sekundäre Endpunkte		
Bestätigte Zunahme der Behinderung (CDA)^b	N = 567	N = 566
Anteil der Patienten ^b mit 12-wöchiger CDA	10,8 %	13,2 %
Relative Risikoreduktion ^c	17 % (p = 0,2939) (95 % KI: -18 %; 42 %)	
Anteil der Patienten ^b mit 24-wöchiger CDA	8,7 %	10,5 %
Relative Risikoreduktion ^c	16 % (p = 0,3720) (95 % KI: -24 %; 43 %)	
MRT-Endpunkte		
Kumulative Anzahl von kombinierten einzelnen aktiven Läsionen (Combined Unique Active Lesions, CUALs)	N = 539	N = 536
Mittlere Anzahl von CUALs pro Jahr ^d	1,41	3,16
Relative Reduktion	56 % (p < 0,0001)* (95 % KI: 45,8 %; 63,6 %)	

Alle Analysen basieren auf dem Gesamtkollektiv (FAS; full analysis set), welches alle randomisierten Patienten umfasst. „N“ bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, die jeweils in jede der Endpunktanalysen pro Behandlungsgruppe eingeschlossen wurden.

- ^a Definiert als bestätigte Schübe pro Jahr bis zum Studienende (negatives binomiales Regressionsmodell mit Stratifizierungsvariablen (EDSS \leq 3,5 versus EDSS $>$ 3,5; DMT innerhalb der letzten 2 Jahre vor Randomisierung [Ja/Nein]) und der Anzahl der Schübe im Jahr vor der Studienaufnahme (\leq 1, \geq 2) als Kovariaten).
 - ^b Basierend auf der Zeit bis zum ersten 12-Wochen/24-Wochen-CDA-Ereignis bis zum Studienende (Kaplan-Meier-Schätzungen in Woche 108).
 - ^c Definiert als Zeit bis zum 12-Wochen/24-Wochen-CDA von Studienbeginn bis zum Studienende (stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test). Zwei im Voraus geplante indirekte Vergleichsmethoden zeigten beide einen gleichbleibenden klinisch bedeutsamen Effekt von Ponesimod im Vergleich zu Placebo bezüglich der Zeit bis zur ersten 12-wöchigen CDA. Mittels des MAIC-Ansatzes (Matching Adjusted Indirect Comparison) zeigte sich, dass Ponesimod das Risiko einer 12-wöchigen CDA im Vergleich zu Placebo um 40 % reduzierte (Hazard Ratio: 0,60 [95 % KI: 0,34; 1,05]) und mittels der modellbasierten Meta-Analyse (MBMA) zeigte sich, dass Ponesimod das Risiko einer 12-wöchigen CDA um 39 % im Vergleich zu Placebo reduzierte (Hazard Ratio: 0,61 [95 % KI: (0,47; 0,80)]).
 - ^d Definiert als neue Gd+ T1-Läsionen plus neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen [ohne Doppelzählung von Läsionen] pro Jahr von Studienbeginn bis Woche 108 (negatives binomiales Regressionsmodell mit Stratifikationsfaktoren und Gd+ T1-Läsionen (vorhanden/abwesend) zu Studienbeginn als Kovariaten).
- * statistisch signifikant gemäß vordefinierter Multiplizitätsteststrategie, KI: Konfidenzintervall.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ponvory eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Multiplen Sklerose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Ponesimod ist bei gesunden Probanden und Patienten mit Multipler Sklerose ähnlich.

Das pharmakokinetische Profil von Ponesimod zeigte eine „geringe bis mäßige“ Variabilität zwischen den Teilnehmern, etwa 6%-33 %, und "geringe" intraindividuelle Variabilität, ca. 12 %-20 %.

Resorption

Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration von Ponesimod beträgt 2-4 Stunden nach der Einnahme. Die absolute orale Bioverfügbarkeit einer 10-mg-Dosis beträgt 83,8 %.

Auswirkungen von Nahrungsmitteln

Nahrungsmittel haben keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Ponesimod, daher kann Ponesimod mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Nach intravenöser Anwendung beträgt das Verteilungsvolumen von Ponesimod bei gesunden Probanden im Steady-State 160 l.

Ponesimod ist stark an Plasmaproteine gebunden ($>$ 99 %) und wird hauptsächlich (78,5 %) in der Plasmafraktion des Vollblutes verteilt. Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Ponesimod die Blut-Hirn-Schranke leicht überwindet.

Biotransformation

Ponesimod wird beim Menschen vor der Ausscheidung weitestgehend metabolisiert, wobei unverändertes Ponesimod der wichtigste zirkulierende Bestandteil im Plasma war. Zwei inaktive zirkulierende Metabolite, M12 und M13, wurden ebenfalls im menschlichen Plasma nachgewiesen. M13 macht etwa 20 % und M12 6 % der gesamten arzneimittelbezogenen Exposition aus. Bei

Konzentrationen, die mit therapeutischen Dosen von Ponesimod erreicht werden, sind beide Metaboliten an S1P-Rezeptoren inaktiv.

In-vitro-Untersuchungen mit humanen Leberpräparaten deuten darauf hin, dass die Metabolisierung von Ponesimod über mehrere, unterschiedliche Enzymsysteme erfolgt, darunter mehrere CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A und CYP4F12), UGT (hauptsächlich UGT1A1 und UGT2B7) und oxidative Enzyme, die nicht zu CYP450 gehören, ohne dass ein einzelnes Enzym einen wesentlichen Beitrag leistet.

In-vitro-Untersuchungen weisen darauf hin, dass Ponesimod und sein Metabolit M13 bei der therapeutischen Dosis von 20 mg einmal täglich kein klinisch relevantes Arzneimittelwechselwirkungspotenzial für CYP- oder UGT-Enzyme oder Transporter aufweisen.

Elimination

Nach einmaliger intravenöser Anwendung beträgt die Gesamt-Clearance von Ponesimod 3,8 l/Stunde. Die Eliminationshalbwertszeit nach oraler Anwendung beträgt etwa 33 Stunden.

Nach einmaliger oraler Anwendung von ¹⁴C-Ponesimod wurden 57 % bis 80 % der Dosis in den Fäzes nachgewiesen (16 % als unverändertes Ponesimod) und 10 % bis 18 % im Urin (kein unverändertes Ponesimod).

Linearität

Nach oraler Anwendung von Ponesimod stiegen C_{max} und AUC im untersuchten Dosisbereich (1-75 mg) ungefähr dosisproportional an. Die Steady-State-Spiegel sind etwa 2,0- bis 2,6-fach höher als bei einer Einzeldosis und werden nach 4 Tagen der Anwendung der Erhaltungsdosis von Ponesimod erreicht.

Besondere Patientenpopulationen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei erwachsenen Teilnehmern mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance, bestimmt nach Cockcroft Gault zwischen 30-59 ml/min bei mittelschwerer und < 30 ml/min bei schwerer Nierenfunktionsstörung) zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der C_{max} und AUC von Ponesimod im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 90 ml/min). Der Einfluss einer Dialyse auf die Pharmakokinetik von Ponesimod wurde nicht untersucht. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung (mehr als 99 %) von Ponesimod ist nicht zu erwarten, dass die Gesamtkonzentration und die ungebundene Konzentration von Ponesimod durch Dialyse verändert werden, und es sind aufgrund dieser Überlegungen keine Dosisanpassungen vorgesehen.

Leberfunktionsstörung

Bei erwachsenen Probanden ohne MS mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A, B bzw. C, N = 8 für jede Kategorie) war die $AUC_{0-\infty}$ von Ponesimod im Vergleich zu gesunden Teilnehmern um das 1,3-, 2,0- bzw. 3,1-fache erhöht. Basierend auf der populations-pharmakokinetischen Bewertung in einer größeren Gruppe von Probanden (N = 1245), einschließlich 55 Probanden mit MS mit leichter Leberfunktionsstörung (klassifiziert nach den Kriterien des National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group), wurde eine 1,1-fache Erhöhung der Ponesimod- $AUC_{0-\infty}$ im Vergleich zu gesunden Probanden geschätzt.

Ponesimod ist bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert, da das Risiko von Nebenwirkungen möglicherweise höher ist.

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Alter

Die Ergebnisse einer populationsbezogenen Pharmakokinetikanalyse haben gezeigt, dass das Alter (Bereich: 17 bis 65 Jahre) keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ponesimod hat. Ponesimod wurde bei älteren Patienten (>65 Jahre) nicht untersucht.

Geschlecht

Das Geschlecht hat keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ponesimod.

Ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen japanischen und kaukasischen oder schwarzen und weißen Probanden festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In der Lunge wurden bei Mäusen, Ratten und Hunden nach 4-wöchiger Anwendung von Ponesimod eine vorübergehende adaptive pulmonale Histozytose und eine Zunahme des Lungengewichts festgestellt, die jedoch nach 13- bis 52-wöchiger Anwendung nicht mehr oder weniger stark ausgeprägt waren. Die NOAELs (no observed adverse effect levels) für Lungenbefunde wurden in 4-wöchigen Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden bestimmt und gingen mit C_{\max} - und AUC_{0-24} -Werten einher, die ähnlich oder geringer waren als die systemischen Expositionen im humantherapeutischen Bereich nach einer empfohlenen Humandosis (RHD; Recommended Human Dose) von 20 mg/Tag.

Beim Hund traten die am Herzen beobachteten arteriellen Läsionen sekundär zu hämodynamischen Veränderungen auf. Bekanntlich reagiert der Hund besonders empfindlich auf hämodynamische Veränderungen am Herzen und die damit verbundene Toxizität ist möglicherweise speziesspezifisch und nicht prädiktiv hinsichtlich eines Risikos für den Menschen. Im Vergleich zur systemischen Exposition im humantherapeutischen Bereich bei einer RHD von 20 mg/Tag betrug der NOAEL beim Hund basierend auf der AUC_{0-24} bzw. C_{\max} das 4,3- bzw. 6,2-fache der systemischen Exposition im humantherapeutischen Bereich.

Genotoxizität und kanzerogenes Potential

Ponesimod zeigte *in vitro* und *in vivo* kein genotoxisches Potential.

An Mäusen und Ratten wurden über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren orale Kanzerogenitätsstudien mit Ponesimod durchgeführt. Bei Ratten wurden bis zur höchsten untersuchten Dosis keine neoplastischen Läsionen festgestellt, was einer Plasmaexposition (AUC) von Ponesimod entspricht, die 18,7-mal so hoch ist wie beim Menschen mit einer RHD von 20 mg. Bei Mäusen erhöhte Ponesimod die kombinierte Gesamthäufigkeit von Hämangiosarkomen und Hämangiomen bei allen behandelten männlichen Tieren und hochdosierten weiblichen Tieren. Die niedrigste bei Weibchen getestete Dosis entspricht dem No Observed Effect Level (NOEL) für Karzinogenese, und die AUC_{0-24} beträgt das 2,4-fache der systemischen Exposition im humantherapeutischen Bereich bei einer RHD von 20 mg.

Fertilität und Reproduktionstoxizität

Ponesimod hatte bei Ratten keine Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität bei Plasmaexpositionen (AUC) bis zum etwa 18- bzw. 31-fachen (bei Männchen bzw. Weibchen) der RHD von 20 mg/Tag beim Menschen.

Bei oraler Gabe von Ponesimod bei trächtigen Ratten während des Zeitraums der Organogenese, waren das embryo-fetale Überleben, das Wachstum und die morphologische Entwicklung stark beeinträchtigt. Es wurden ebenfalls teratogene Effekte mit schweren Skelett- und Viszeralanomalien

beobachtet. Bei oraler Gabe von Ponesimod bei trächtigen Kaninchen während des Zeitraums der Organogenese wurde ein leichter Anstieg von Postimplantationsverlusten und fetalen Befunden (viszeral und skelettal) festgestellt. Die Plasmaexposition (AUC) bei Ratten und Kaninchen am NOAEL (1 mg/kg/Tag bei beiden Spezies) ist geringer als diejenige beim Menschen mit der RHD von 20 mg/Tag.

Bei oraler Gabe von Ponesimod bei weiblichen Ratten während der Trächtigkeit und Laktation wurden bei der höchsten getesteten Dosis eine verminderte Überlebensrate und Körpergewichtszunahme der Jungtiere sowie eine verzögerte Geschlechtsreife bei den Nachkommen beobachtet. Die Fertilität der F1-Weibchen war vermindert. Die AUC₀₋₂₄ bei einem NOAEL von 10 mg/kg/Tag beträgt das 1,2- bis 1,5-fache der AUC₀₋₂₄ beim Menschen mit der RHD von 20 mg/Tag. Ponesimod war im Plasma der F1-Jungtiere vorhanden, was auf eine Exposition über die Milch des laktierenden Muttertieres schließen lässt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K30
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug

Hypromellose 2910
Lactose-Monohydrat
Macrogol 3350
Titandioxid (E171)
Triacetin

Ponvory 3 mg Filmtabletten

Eisen (III)-oxid (E172)
Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Ponvory 4 mg Filmtabletten

Eisen (III)-oxid (E172)
Eisen (II,III)-oxid (E172)

Ponvory 5 mg Filmtabletten

Eisen (II,III)-oxid (E172)
Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Ponvory 7 mg Filmtabletten

Eisen (III)-oxid (E172)
Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Ponvory 8 mg Filmtabletten

Eisen (III)-oxid (E172)
Eisen (II,III)-oxid (E172)

Ponvory 9 mg Filmtabletten

Eisen (III)-oxid (E172)

Eisen (II,III)-oxid (E172)

Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Ponvory 10 mg Filmtabletten

Eisen (III)-oxid (E172)

Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Ponvory 20 mg Filmtabletten

Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Al/Al-Blisterpackung mit Trockenmittel besteht aus einer beschichteten Al-Kaltformfolie mit integriertem Trockenmittel und einer beschichteten Durchdrückfolie aus Aluminium.

Packung zur Einleitung der Behandlung

Jede Blisterpackung mit 14 Filmtabletten für einen 2-wöchigen Behandlungsplan enthält:

2 Filmtabletten 2 mg

2 Filmtabletten 3 mg

2 Filmtabletten 4 mg

1 Filmtablette 5 mg

1 Filmtablette 6 mg

1 Filmtablette 7 mg

1 Filmtablette 8 mg

1 Filmtablette 9 mg

3 Filmtabletten 10 mg

Ponvory 20 mg Filmtabletten (Packung zur Erhaltungstherapie)

Packung mit 28 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

In jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) vor der Markteinführung von Ponvory den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Distributionsmodalitäten sowie anderer Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Gesundheitsbehörde abstimmen.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Ponvory in den Verkehr gebracht wird, allen Ärzten, die beabsichtigen, Ponvory zu verschreiben, ein aktuelles Informationspaket für Angehörige der Heilberufe ausgehändigt wird, das Folgendes enthält:

- Angaben dazu, wo die aktuelle Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Ponvory zu finden ist;
- Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken - Angehörige der Heilberufe;
- Leitfaden für die sichere Anwendung - Patienten;
- Patientenkarte zur sicheren Anwendung.

Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe

Die Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Dosistitration zu Beginn der Behandlung:
 - Die Behandlung wird an Tag 1 mit einer 2 mg Tablette, einmal täglich eingenommen, begonnen und mit dem 14-tägigen Titrationsschema, wie in der folgenden Tabelle dargestellt, fortgesetzt:

Titrationstag	Tagesdosis
Tage 1 und 2	2 mg
Tage 3 und 4	3 mg
Tage 5 und 6	4 mg
Tag 7	5 mg
Tag 8	6 mg
Tag 9	7 mg
Tag 10	8 mg
Tag 11	9 mg
Tage 12, 13 und 14	10 mg

Nach Abschluss der Dosistitration beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Ponvory eine 20 mg Tablette, einmal täglich eingenommen.

- Erneuter Beginn der Therapie mit Ponvory nach einer Behandlungsunterbrechung während der Dosistitration oder der Erhaltungsphase:
 - Wenn weniger als 4 aufeinanderfolgende Dosen versäumt wurden, wird die Behandlung mit der ersten versäumten Dosis wieder aufgenommen.
 - Wenn 4 oder mehr aufeinanderfolgende Dosen versäumt wurden, wird die Behandlung mit Tag 1 (2 mg) des Titrationsschemas (neue Packung zur Einleitung der Behandlung) erneut eingeleitet.

Es wird die gleiche Überwachung der Erstdosis wie zu Behandlungsbeginn empfohlen, wenn 4 oder mehr aufeinanderfolgende Dosen Ponvory während der Titrations- oder Erhaltungsphase ausgelassen wurden.

- Zwingende Voraussetzungen vor Beginn der Behandlung
Vor der Erstdosis von Ponvory:
 - Durchführen eines Elektrokardiogramms (EKG), um festzustellen, ob eine Überwachung der Erstdosis erforderlich ist. Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen wird eine Erstdosisüberwachung empfohlen (siehe unten).
 - Prüfen der Ergebnisse eines kürzlich (d. h. innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Behandlung oder nach Absetzen einer vorherigen Therapie) durchgeführten großen Blutbildes mit Differentialblutbild (einschließlich Lymphozytenzahl).
 - Durchführen eines Leberfunktionstests (Transaminasen, Bilirubin) innerhalb von 6 Monaten vor Behandlungsbeginn.

- Durchführen einer Untersuchung des Augenhintergrundes, einschließlich der Makula. Eine Therapie mit Ponvory darf bei Patienten mit Makulaödem erst nach dessen Abklingen begonnen werden.
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Behandlungsbeginn ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen.
- Durchführung eines Varizella-Zoster-Virus (VZV)-Antikörpertests bei Patienten ohne ärztlich bestätigte Varizelleninfektion in der Anamnese und ohne Dokumentation einer vollständigen Immunisierung gegen VZV. Wenn der Test negativ ist, wird eine VZV-Impfung mindestens 4 Wochen vor Behandlungsbeginn mit Ponvory empfohlen, damit die volle Wirkung der Impfung eintreten kann.
- Bei Patienten mit schweren aktiven Infektionen sollte der Behandlungsbeginn mit Ponvory verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.
- Überprüfen der aktuellen und bisherigen Medikation. Wenden Patienten antineoplastische, immunsuppressive oder immunmodulierende Therapien an oder bei vorheriger Anwendung dieser Arzneimittel in der Anamnese, sollen mögliche unbeabsichtigte additive Wirkungen auf das Immunsystem vor Behandlungsbeginn berücksichtigt werden.
- Überprüfen, ob Patienten Arzneimittel einnehmen, die die Herzfrequenz (HR) oder die atrioventrikuläre (AV) Überleitung verlangsamen könnten.

Überwachung der Erstdosis:

- Empfohlen bei Patienten mit Sinusbradykardie (Herzfrequenz < 55 Schläge pro Minute), AV-Block 1. oder 2. Grades (Mobitz Typ I) oder Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz in der Anamnese, die mehr als 6 Monate vor Behandlungsbeginn aufgetreten und in stabilem Zustand sind.
- Die Patienten sind über einen Zeitraum von 4 Stunden nach der Erstdosis hinsichtlich Anzeichen und Symptome einer Bradykardie mit mindestens stündlichen Puls- und Blutdruckmessungen zu überwachen.
- Am Ende der 4-stündigen Überwachungsphase muss bei diesen Patienten ein EKG aufgezeichnet werden.
- Die Überwachung sollte bis zum Abklingen der Befunde verlängert werden,
 - wenn die Herzfrequenz 4 Stunden nach der Einnahme weniger als 45 Schläge pro Minute beträgt,
 - wenn die Herzfrequenz sich 4 Stunden nach der Einnahme auf dem niedrigsten Wert nach der Einnahme befindet, oder
 - wenn das EKG 4 Stunden nach der Einnahme einen neu auftretenden AV-Block 2. Grades oder höher zeigt.
- Ist eine pharmakologische Behandlung erforderlich, ist die Überwachung über Nacht fortzusetzen und die 4-Stunden-Überwachung nach der 2. Einnahme zu wiederholen.
- Bei den folgenden Patienten soll vor Beginn der Behandlung mit Ponvory der Rat eines Kardiologen eingeholt werden, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu bewerten und die am besten geeignete Überwachungsstrategie festzulegen:
 - Patienten mit deutlicher QT-Verlängerung ($QT_c > 500$ ms) oder solchen, die bereits mit QT-verlängernden Arzneimitteln mit bekannten arrhythmogenen Eigenschaften behandelt werden (Risiko für Torsades de pointes);
 - Patienten mit Vorhofflattern/-flimmern oder Arrhythmien, die mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Procainamid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) behandelt werden;
 - Bei Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, dekompensierter Herzinsuffizienz, die mehr als 6 Monate vor Behandlungsbeginn auftrat, Herzstillstand in der Anamnese, zerebrovaskuläre Erkrankung (TIA, Apoplex, welche vor mehr als 6 Monaten vor Behandlungsbeginn auftraten) in der Anamnese, oder nicht eingestellter Hypertonie wird die Behandlung nicht empfohlen, da diese Patienten eine deutliche Bradykardie schlecht tolerieren können;

- Patienten mit einem AV-Block 2. Grades vom Mobitz-Typ II oder einem AV-Block höheren Grades, Sick-Sinus-Syndrom oder sinuatrialem Block in der Anamnese;
 - Patienten mit wiederholt auftretenden Synkopen oder symptomatischer Bradykardie in der Anamnese;
 - Bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Herzfrequenz senken (z. B. Betablocker, Nicht-Dihydropyridin-Calciumkanalblocker [Diltiazem und Verapamil] und andere Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken können, wie z. B. Digoxin), ist die Notwendigkeit einer Umstellung auf Arzneimittel zu prüfen, die die Herzfrequenz nicht senken. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel während des Behandlungsbeginns mit Ponvory kann mit schwerer Bradykardie und Herzblock einhergehen.
- Ponvory ist bei den folgenden Patienten kontraindiziert:
 - Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile;
 - Patienten in einem immunsupprimierten Zustand;
 - Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina pectoris, einen Apoplex, eine TIA, eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit erforderlicher Hospitalisierung oder eine Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA) haben;
 - Patienten mit vorliegendem AV-Block 2. Grades vom Mobitz-Typ II, AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndroms, wenn sie keinen funktionstüchtigen Herzschrittmacher tragen;
 - Patienten mit schweren aktiven Infektionen und Patienten mit aktiven chronischen Infektionen;
 - Patienten mit aktiven malignen Erkrankungen;
 - Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B bzw. C);
 - Schwangeren Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Ponvory reduziert die Lymphozytenzahl im peripheren Blut. Die Ergebnisse des großen Blutbildes mit Differentialblutbild (einschließlich Lymphozytenzahl), die innerhalb von 6 Monaten vor Behandlungsbeginn oder nach Absetzen einer vorherigen Therapie ermittelt wurden, sollten bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn überprüft werden. Auch während der Behandlung werden Überprüfungen des großen Blutbildes in regelmäßigen Abständen empfohlen. Bei absoluten Lymphozytenzahlen $< 0,2 \times 10^9/l$ sollte, nach Bestätigung, die Ponvory-Therapie unterbrochen werden. Wenn die Lymphozytenzahl wieder auf $> 0,8 \times 10^9/l$ angestiegen ist, kann ein erneuter Behandlungsbeginn mit Ponvory in Betracht gezogen werden.
- Ponvory hat eine immunsuppressive Wirkung, welche die Patienten für Infektionen anfällig macht, einschließlich opportunistischer Infektionen, die tödlich verlaufen können, und erhöht möglicherweise das Risiko für die Entwicklung von Malignomen, insbesondere von solchen der Haut. Patienten müssen sorgfältig überwacht werden, insbesondere diejenigen mit Begleiterkrankungen oder bekannten Risikofaktoren, wie z. B. einer vorangegangenen immunsuppressiven Therapie. Ein Absetzen der Behandlung bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Infektionen oder Malignome sollte von Fall zu Fall in Betracht gezogen werden.
 - Bei Patienten mit schweren aktiven Infektionen sollte ein Behandlungsbeginn mit Ponvory verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Bei Auftritt einer schwerwiegenden Infektion während der Behandlung mit Ponvory sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Betracht gezogen werden. Die gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunmodulatorischer oder immunsuppressiver Therapien sollte mit Vorsicht erfolgen, da ein Risiko von additiven Effekten auf das Immunsystem besteht, auch bei Patienten mit Anwendung oben genannter Arzneimittel in der Anamnese. Aus dem gleichen Grund sollte eine Entscheidung für eine längere gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden nach sorgfältiger Abwägung erfolgen und

die Halbwertszeit und Wirkweise von Arzneimitteln mit verlängerter Wirkung auf das Immunsystem sollten beim Wechsel von diesen Arzneimitteln berücksichtigt werden.

- Es wird empfohlen, auf Hautmalignome zu achten. Patienten sollen vor einer ungeschützten Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Licht gewarnt werden. Patienten dürfen nicht gleichzeitig eine Phototherapie mit ultravioletter B-Strahlung (UVB) oder eine Photochemotherapie mit Psoralen und Ultraviolett A (PUVA) erhalten. Patienten mit vorbestehenden Hauterkrankungen und Patienten mit neuen oder sich verändernden Hautläsionen sollen an einen Dermatologen überwiesen werden, um eine angemessene Überwachung festzulegen.
- Patienten sollen angewiesen werden, Anzeichen und Symptome von Infektionen während der Behandlung und bis zu einer Woche nach der letzten Einnahme von Ponvory sofort ihrem Arzt zu melden. Auch Ärzte sollen auf Anzeichen und Symptome einer Infektion achten.
 - Bei Verdacht auf Kryptokokken-Meningitis (KM) soll die Behandlung mit Ponvory ausgesetzt werden, bis eine Kryptokokken-Infektion ausgeschlossen wurde. Bei Diagnose einer Kryptokokken-Infektion muss eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Es wurden Fälle von tödlicher Kryptokokken-Meningitis und disseminierter Kryptokokken-Infektion bei Patienten berichtet, die mit anderen Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren behandelt wurden.

- Ärzte sollen auf klinische Anzeichen und Symptome oder Befunde in der Magnetresonanztomografie (MRT) achten, die auf eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) hindeuten, eine opportunistische Virusinfektion des Gehirns, die durch das John-Cunningham-Polyomavirus verursacht wird. Besteht ein Verdacht auf PML, muss die Behandlung mit Ponvory ausgesetzt werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde. Bei Bestätigung einer PML muss die Behandlung mit Ponvory abgesetzt werden.

Es wurden Fälle von PML bei Patienten berichtet, die mit einem anderen S1P-Rezeptor-Modulator und anderen Multiple-Sklerose-Therapien (MS) behandelt wurden.

- Eine Anwendung attenuierter Lebendimpfstoffe stellt ein Infektionsrisiko dar und sollte daher während und bis zu einer Woche nach Beendigung der Behandlung mit Ponvory vermieden werden. Wenn eine Immunisierung mit einem attenuierten Lebendimpfstoff erforderlich ist, muss die Behandlung mit Ponvory ab 1 Woche vor bis 4 Wochen nach einer geplanten Impfung pausiert werden.
- Eine ophthalmologische Untersuchung des Augenhintergrundes, einschließlich der Makula, wird bei allen Patienten empfohlen:
 - vor Behandlungsbeginn mit Ponvory;
 - sobald ein Patient während der Behandlung mit Ponvory über eine Veränderung des Sehvermögens berichtet. Eine Therapie mit Ponesimod darf bei Patienten mit Makulaödem erst nach dessen Abklingen begonnen werden. Patienten, die sich mit Symptomen eines Makulaödems vorstellen, müssen ophthalmologisch untersucht werden und bei Bestätigung eines Makulaödems muss die Behandlung mit Ponvory abgesetzt werden. Nach Abklingen des Makulaödems sollten die potenziellen Nutzen und Risiken von Ponvory gegeneinander abgewogen werden, bevor die Behandlung erneut begonnen wird.
 - Bei Patienten mit Uveitis oder Diabetes mellitus in der Anamnese muss zusätzlich zu der ophthalmologischen Untersuchung vor Behandlungsbeginn mit Ponvory auch während der Behandlung regelmäßig der Augenhintergrund, einschließlich der Makula, untersucht werden.

- Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, ist Ponvory kontraindiziert.
 - Vor dem Behandlungsbeginn muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen; Schwangerschaftstests müssen während der Behandlung in angemessenen Abständen wiederholt werden.
 - Vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung mit Ponvory müssen Frauen im gebärfähigen Alter über das mögliche Risiko für den Fötus während der Behandlung mit Ponvory aufgeklärt werden. Dies wird durch die Patientenkarte erleichtert.
 - Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ponvory und für mindestens eine Woche nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
 - Die Behandlung mit Ponvory muss mindestens eine Woche vor einem Empfängnisversuch abgesetzt werden.
 - Die Krankheitsaktivität kehrt unter Umständen zurück, wenn die Behandlung mit Ponvory aufgrund einer Schwangerschaft oder eines Empfängnisversuchs abgesetzt wird.
 - Wird eine Frau während der Behandlung schwanger, muss Ponvory sofort abgesetzt werden. Eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung mit Ponvory verbundene Risiko schädlicher Auswirkungen auf den Fötus sollte erfolgen und Folgeuntersuchungen sollten durchgeführt werden.
 - Ponvory soll nicht während der Stillzeit eingenommen werden.
 - Ärzte werden gebeten, schwangere Patientinnen in das Ponvory Schwangerschaftsverzeichnis, genannt „Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring“ (POEM) einzutragen, oder diese zu informieren, dass sie sich dort selbst eintragen können.
- Bei Patienten, die Ponvory einnehmen, kann eine Erhöhung der Lebertransaminasen und des Bilirubins auftreten. Vor Behandlungsbeginn müssen die Ergebnisse eines Leberfunktionstests, der innerhalb der letzten 6 Monate durchgeführt wurde, überprüft werden. Patienten, die während der Behandlung mit Ponvory Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, müssen auf Hepatotoxizität überwacht werden. Die Behandlung ist bei Nachweis einer erheblichen Leberschädigung zu beenden (z. B. wenn der Alanin-Aminotransferase [ALT] Spiegel das 3-fache der oberen Normgrenze übersteigt und das Gesamtbilirubin das 2-fache der oberen Normgrenze).
- Ponvory kann eine Verschlechterung der Lungenfunktion verursachen. Wenn klinisch angezeigt, soll während der Behandlung mit Ponvory eine Spirometrie zur Beurteilung der Atemfunktion durchgeführt werden.
- Der Blutdruck sollte während der Behandlung mit Ponvory regelmäßig überwacht werden.
- Bei mit Ponvory behandelten Patienten wurden Krampfanfälle berichtet. Ärzte sollen auf Krampfanfälle achten, insbesondere bei Patienten mit epileptischen Anfällen in der Anamnese oder mit Epilepsie in der Familienanamnese.
- Bei Patienten, die einen S1P-Rezeptor-Modulator erhielten, wurden seltene Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES) berichtet. Wenn ein mit Ponvory behandelter Patient unerwartete neurologische oder psychiatrische Anzeichen oder Symptome, Anzeichen oder Symptome, die auf einen erhöhten intrakraniellen Druck hindeuten, oder eine beschleunigte neurologische Verschlechterung aufweist, soll umgehend eine vollständige körperliche und neurologische Untersuchung veranlasst und ein MRT in Betracht gezogen werden. Die Symptome eines PRES sind in der Regel reversibel, können sich aber zu einem ischämischen Schlaganfall oder einer Hirnblutung weiterentwickeln. Eine Verzögerung der Diagnose und Behandlung kann zu dauerhaften neurologischen Folgeschäden führen. Bei Verdacht auf PRES muss die Behandlung mit Ponvory abgebrochen werden.

Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten

Der Leitfaden für Patienten muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Was Ponvory ist und wie es wirkt.
 - Was Multiple Sklerose ist.
 - Patienten sollen die Packungsbeilage vor Beginn der Behandlung gründlich lesen und sie für den Fall aufbewahren, dass sie während der Behandlung etwas nachlesen müssen.
 - Vor der ersten Einnahme von Ponvory muss ein EKG erstellt werden, um festzustellen, ob eine Überwachung bei der Ersteinnahme erforderlich ist. Ein EKG muss auch vor dem erneuten Beginn der Behandlung durchgeführt werden, wenn 4 oder mehr aufeinanderfolgende Einnahmen versäumt wurden.
 - Zu Behandlungsbeginn mit Ponvory müssen Patienten eine Packung zur Einleitung der Behandlung verwenden und das 14-tägige Titrationsschema einhalten.
 - Patienten sollen ihrem Arzt nach der ersten Einnahme von Ponvory sofort alle Anzeichen und Symptome melden, die auf eine langsame Herzfrequenz hinweisen (z. B. Schwindel, Drehschwindel, Übelkeit und Herzklopfen).
 - Patienten müssen sich im Falle einer Behandlungsunterbrechung (d. h., wenn 4 oder mehr aufeinanderfolgende Einnahmen versäumt werden) an ihren Arzt wenden. Patienten dürfen die Behandlung mit Ponvory nicht ohne Rücksprache mit ihrem Arzt wieder aufnehmen, da sie die Behandlung möglicherweise mit einer neuen Packung zur Einleitung der Behandlung erneut einleiten müssen.
 - Vor der ersten Einnahme von Ponvory muss eine aktuelle (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate oder nach Absetzen einer vorherigen Therapie durchgeführte) Untersuchung der Blutzellen vorliegen.
 - Patienten, die keine VZV (Varizella-Zoster-Virus)-Infektion (Windpocken) durchgemacht haben oder die nicht gegen VZV geimpft wurden, sollten getestet werden. Falls notwendig wird empfohlen, sich mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Ponvory impfen zu lassen.
 - Patienten sollen alle Anzeichen und Symptome einer Infektion während der Behandlung und bis zu einer Woche nach der letzten Einnahme von Ponvory sofort ihrem Arzt melden.
 - Das Sehvermögen des Patienten muss vor Beginn der Behandlung überprüft werden; Patienten sollen alle Anzeichen und Symptome einer Sehverschlechterung während der Behandlung mit Ponvory und bis zu einer Woche nach Behandlungsende sofort ihrem Arzt melden.
 - Ponvory darf nicht während der Schwangerschaft oder von Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht zuverlässig verhüten, angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter:
 - müssen von ihrem Arzt sowohl vor Behandlungsbeginn als auch regelmäßig danach über das Risiko schädlicher Auswirkungen von Ponvory auf den Fötus aufgeklärt werden,
 - müssen vor Beginn der Behandlung mit Ponvory einen negativen Schwangerschaftstest vorlegen,
 - müssen während der Behandlung mit Ponvory und für mindestens eine Woche nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Patientinnen wird geraten, mit ihrem Arzt über zuverlässige Verhütungsmethoden zu sprechen.
 - müssen von ihrem Arzt darüber aufgeklärt werden, dass die Krankheitsaktivität unter Umständen zurückkehrt, wenn die Behandlung mit Ponvory aufgrund einer Schwangerschaft oder eines Empfängnisversuchs abgesetzt wird,
 - müssen ihren Arzt sofort über eine (geplante oder ungeplante) Schwangerschaft informieren, die während der Behandlung mit Ponvory oder bis zu einer Woche nach Ende der Behandlung eintritt,
 - müssen die Behandlung mit Ponvory sofort beenden, wenn sie während der Behandlung schwanger werden,
 - sollen während der Stillzeit Ponvory nicht einnehmen.
- Weitere Informationen und Hinweise zur Empfängnisverhütung, Schwangerschaft und Stillzeit können der Patientenkarte zur sicheren Anwendung entnommen werden.
- Vor Beginn der Behandlung müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden; Patienten sollen ihrem Arzt sofort alle Anzeichen oder Symptome melden, die auf eine Leberfunktionsstörung

hinweisen (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gelbfärbung der Haut oder Augenweißes, dunkler Urin).

- Patienten sollen ihrem Arzt sofort alle Anzeichen oder Symptome von neuen oder sich verschlechternden Atembeschwerden (z. B. Kurzatmigkeit) melden.
- Der Blutdruck sollte während der Behandlung mit Ponvory regelmäßig überwacht werden.
- Bei mit Ponvory behandelten Patienten wurden Fälle von Hautkrebs berichtet. Patienten sollen den Kontakt mit Sonnenlicht und UV-Licht begrenzen, z. B. indem sie schützende Kleidung tragen und regelmäßig Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor auftragen. Patienten müssen ihren Arzt sofort informieren, wenn sich Hautknötchen (z. B. glänzende, perlenartige Knötchen), Flecken oder offene Wunden entwickeln, die nicht innerhalb weniger Wochen abheilen. Symptome von Hautkrebs können abnormes Wachstum oder Veränderungen des Hautgewebes (z. B. ungewöhnliche Muttermale) mit einer Veränderung der Farbe, Form oder Größe im Zeitverlauf sein.
- Patienten sollen ihren Arzt über eine vorbestehende oder familiäre Vorgeschichte von Epilepsie informieren.
- Patienten sollen ihrem Arzt sofort alle Anzeichen oder Symptome melden, die auf eine PRES hindeuten (z. B. plötzliche starke Kopfschmerzen, plötzliche Verwirrtheit, plötzlicher Verlust des Sehvermögens oder andere Veränderungen des Sehvermögens, Krampfanfälle).

Patientenkarte zur sicheren Anwendung

Die Patientenkarte für Frauen im gebärfähigen Alter muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, ist Ponvory kontraindiziert.
- Der behandelnde Arzt klärt vor Behandlungsbeginn und danach regelmäßig über die schädlichen Auswirkungen von Ponvory auf den Fötus und die erforderlichen Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos auf.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ponvory und für mindestens eine Woche nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Patienten wird geraten, mit ihrem Arzt über zuverlässige Verhütungsmethoden zu sprechen.
- Vor Beginn der Behandlung mit Ponvory muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt und das negative Ergebnis vom behandelnden Arzt bestätigt werden. Schwangerschaftstests müssen während der Behandlung in angemessenen Abständen wiederholt werden.
- Wenn eine Frau schwanger wird, vermutet, schwanger zu sein, oder beabsichtigt, schwanger zu werden, muss die Behandlung mit Ponvory sofort abgesetzt werden und es sollte ärztlicher Rat bezüglich des Risikos schädlicher Auswirkungen auf den Fötus eingeholt werden. Es sollten Folgeuntersuchungen durchgeführt werden. Patientinnen müssen jede (geplante oder ungeplante) Schwangerschaft, die während der Behandlung mit Ponvory oder bis zu 1 Woche nach Beendigung der Behandlung mit Ponvory eintritt, sofort ihrem Arzt melden.
- Ponvory muss mindestens eine Woche vor einem Empfängnisversuch abgesetzt werden.
- Die Krankheitsaktivität kehrt unter Umständen zurück, wenn die Behandlung mit Ponvory aufgrund einer Schwangerschaft oder eines Empfängnisversuchs abgesetzt wird.
- Frauen, die während der Behandlung mit Ponvory oder innerhalb einer Woche nach Absetzen der Behandlung schwanger werden, werden gebeten, sich in das Ponvory Schwangerschaftsverzeichnis mit dem Namen „Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring“ (POEM) einzutragen, in dem die Ergebnisse der Schwangerschaft überwacht werden.
- Ponvory soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – PACKUNG ZUR EINLEITUNG DER BEHANDLUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ponvory 2 mg Filmtabletten
Ponvory 3 mg Filmtabletten
Ponvory 4 mg Filmtabletten
Ponvory 5 mg Filmtabletten
Ponvory 6 mg Filmtabletten
Ponvory 7 mg Filmtabletten
Ponvory 8 mg Filmtabletten
Ponvory 9 mg Filmtabletten
Ponvory 10 mg Filmtabletten
Ponesimod

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 2 mg Filmtablette enthält 2 mg Ponesimod
Jede 3 mg Filmtablette enthält 3 mg Ponesimod
Jede 4 mg Filmtablette enthält 4 mg Ponesimod
Jede 5 mg Filmtablette enthält 5 mg Ponesimod
Jede 6 mg Filmtablette enthält 6 mg Ponesimod
Jede 7 mg Filmtablette enthält 7 mg Ponesimod
Jede 8 mg Filmtablette enthält 8 mg Ponesimod
Jede 9 mg Filmtablette enthält 9 mg Ponesimod oder
Jede 10 mg Filmtablette enthält 10 mg Ponesimod

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Informationen Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Packung zur Einleitung der Behandlung

14 Filmtabletten

Jede Packung mit 14 Filmtabletten für einen 2-wöchigen Behandlungsplan enthält:

2 Filmtabletten Ponvory 2 mg

2 Filmtabletten Ponvory 3 mg

2 Filmtabletten Ponvory 4 mg
1 Filmtablette Ponvory 5 mg
1 Filmtablette Ponvory 6 mg
1 Filmtablette Ponvory 7 mg
1 Filmtablette Ponvory 8 mg
1 Filmtablette Ponvory 9 mg
3 Filmtabletten Ponvory 10 mg

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1550/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ÄUSSERE WALLETPACKUNG – PACKUNG ZUR EINLEITUNG DER BEHANDLUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ponvory 2 mg Filmtabletten
Ponvory 3 mg Filmtabletten
Ponvory 4 mg Filmtabletten
Ponvory 5 mg Filmtabletten
Ponvory 6 mg Filmtabletten
Ponvory 7 mg Filmtabletten
Ponvory 8 mg Filmtabletten
Ponvory 9 mg Filmtabletten
Ponvory 10 mg Filmtabletten
Ponesimod

2. WIRKSTOFF(E)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Informationen Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Packung zur Einleitung der Behandlung

Jede Packung mit 14 Filmtabletten für einen 2-wöchigen Behandlungsplan enthält:

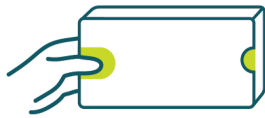
2 Filmtabletten Ponvory 2 mg
2 Filmtabletten Ponvory 3 mg
2 Filmtabletten Ponvory 4 mg
1 Filmtablette Ponvory 5 mg
1 Filmtablette Ponvory 6 mg
1 Filmtablette Ponvory 7 mg
1 Filmtablette Ponvory 8 mg
1 Filmtablette Ponvory 9 mg
3 Filmtabletten Ponvory 10 mg

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

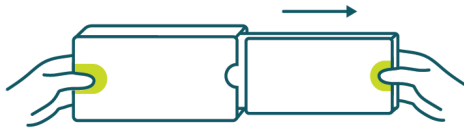
Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

(1) Drücken und halten



(2) Herausziehen



6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1550/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

INNERE WALLETPACKUNG – PACKUNG ZUR EINLEITUNG DER BEHANDLUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ponvory 2 mg Filmtabletten
Ponvory 3 mg Filmtabletten
Ponvory 4 mg Filmtabletten
Ponvory 5 mg Filmtabletten
Ponvory 6 mg Filmtabletten
Ponvory 7 mg Filmtabletten
Ponvory 8 mg Filmtabletten
Ponvory 9 mg Filmtabletten
Ponvory 10 mg Filmtabletten
Ponesimod

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Janssen-Cilag International NV

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Nehmen Sie täglich 1 Tablette ein.

Aufklappen



Zum Schließen umklappen



Startdatum

Tag 1, 2 mg

Tag 2, 2 mg

Tag 3, 3 mg

Tag 4, 3 mg

Tag 5, 4 mg

Tag 6, 4 mg

Tag 7, 5 mg

Tag 8, 6 mg

Tag 9, 7 mg

Tag 10, 8 mg

Tag 11, 9 mg

Tag 12, 10 mg

Tag 13, 10 mg

Tag 14, 10 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

**BLISTERPACKUNG PACKUNG ZUR EINLEITUNG DER BEHANDLUNG
(3 Blisterpackungen versiegelt in innerer Wallepackung)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ponvory 2 mg Filmtabletten
Ponvory 3 mg Filmtabletten
Ponvory 4 mg Filmtabletten
Ponvory 5 mg Filmtabletten
Ponvory 6 mg Filmtabletten
Ponvory 7 mg Filmtabletten
Ponvory 8 mg Filmtabletten
Ponvory 9 mg Filmtabletten
Ponvory 10 mg Filmtabletten
Ponesimod

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Janssen-Cilag International NV

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 20 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ponvory 20 mg Filmtabletten
Ponesimod

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Ponesimod.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Informationen bitte Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1550/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ponvory 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ÄUSSERE WALLETPACKUNG 20 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ponvory 20 mg Filmtabletten
Ponesimod

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Ponesimod.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Für weitere Informationen Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

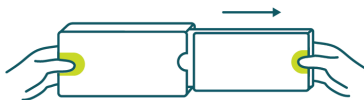
Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

(1) Drücken und halten



(2) Herausziehen



6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1550/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ponvory 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

INNERE WALLETPACKUNG 20 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ponvory 20 mg Filmtabletten
Ponesimod

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Janssen-Cilag International NV

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Nehmen Sie täglich 1 Tablette ein.

Aufklappen



Zum Schließen umklappen



Startdatum

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

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

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

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

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG 20 mg (2 Blisterpackungen versiegelt in innerer Walletpackung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ponvory 20 mg Filmtabletten
Ponesimod

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Janssen-Cilag International NV

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Ponvory 2 mg Filmtabletten
Ponvory 3 mg Filmtabletten
Ponvory 4 mg Filmtabletten
Ponvory 5 mg Filmtabletten
Ponvory 6 mg Filmtabletten
Ponvory 7 mg Filmtabletten
Ponvory 8 mg Filmtabletten
Ponvory 9 mg Filmtabletten
Ponvory 10 mg Filmtabletten
Ponvory 20 mg Filmtabletten
Ponesimod

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ponvory und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ponvory beachten?
3. Wie ist Ponvory einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ponvory aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ponvory und wofür wird es angewendet?

Was ist Ponvory?

Ponvory enthält den Wirkstoff Ponesimod. Ponesimod gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren genannt werden.

Wofür wird Ponvory angewendet?

Ponvory wird zur Behandlung von Erwachsenen mit „schubförmiger Multipler Sklerose“ mit aktiver Erkrankung angewendet. Eine aktive Erkrankung liegt vor, wenn es zu Schüben kommt oder wenn die MRT (Magnetresonanztomographie)-Befunde Anzeichen einer Entzündung zeigen.

Was ist Multiple Sklerose?

Multiple Sklerose (MS) beeinflusst die Nerven im Gehirn und Rückenmark (das zentrale Nervensystem).

Bei MS arbeitet das Immunsystem (eines der Haupt-Abwehrsysteme des Körpers) fehlerhaft. Das Immunsystem greift eine Schutzhülle der Nervenzellen (die so genannte Myelinscheide) an – hierdurch wird eine Entzündung verursacht.

Dieser Abbau der Myelinscheide (die so genannte Demyelinisierung) führt dazu, dass die Nerven nicht mehr ordnungsgemäß arbeiten.

Die Symptome der MS hängen davon ab, welcher Bereich des Gehirns und des Rückenmarks betroffen ist. Dazu können z. B. Geh- oder Gleichgewichtsprobleme, Schwächegefühle, Taubheitsgefühle, Doppeltsehen und verschwommenes Sehen, Koordinationsschwierigkeiten und Blasenprobleme gehören.

Die bei einem Schub auftretenden Beschwerden können vollständig abklingen, sobald der Schub vorüber ist – einige Beschwerden können jedoch bestehen bleiben.

Wie wirkt Ponvory?

Ponvory reduziert die zirkulierenden Lymphozyten. Dies sind weiße Blutkörperchen, die am Immunsystem beteiligt sind. Das wird erreicht, indem es die Lymphozyten in den Lymphorganen (Lymphknoten) zurückhält. Dies bedeutet, dass weniger Lymphozyten zur Verfügung stehen, um die Myelinscheide um die Nerven im Gehirn und Rückenmark anzugreifen.

Die Verringerung der Nervenschäden bei MS-Patienten reduziert die Anzahl der Schübe (Rezidive) und verlangsamt das Fortschreiten der Krankheit.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ponvory beachten?

Ponvory darf nicht eingenommen werden, wenn

- Sie allergisch gegen Ponesimod oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteil dieses Arzneimittels sind.
- Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie ein stark geschwächtes Immunsystem haben.
- Sie in den letzten 6 Monaten einen Herzinfarkt, Schmerzen im Brustkorb, die als instabile Angina pectoris bezeichnet werden, einen Schlaganfall oder eine vorübergehende Durchblutungsstörung des Gehirns (transitorische ischämische Attacke, TIA) oder bestimmte Arten von Herzmuskelschwäche hatten.
- Sie bestimmte Arten von Erregungsleitungsstörungen des Herzens (nicht normale Herzkurve in einem EKG (Elektrokardiogramm), normalerweise mit einem langsamen Herzschlag) oder einen unregelmäßigen oder nicht normalen Herzschlag („Arrhythmie“) haben, es sei denn, Sie haben einen Herzschrittmacher.
- Sie eine schwere, aktive Infektion oder aktive chronische Infektion haben.
- Sie an einer aktiven Krebserkrankung leiden.
- Sie mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörungen haben.
- Sie schwanger sind oder wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden kann und nicht zuverlässig verhütet.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Ponvory einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Ponvory einnehmen, wenn

- Sie einen unregelmäßigen, nicht normalen oder langsamen Herzschlag haben.
- Sie jemals einen Schlaganfall oder andere Erkrankungen der Blutgefäße im Gehirn hatten.
- Sie jemals plötzlich ohnmächtig geworden sind (Synkope).
- Sie Fieber oder eine Infektion haben.
- Sie ein geschwächtes Immunsystem haben z. B. aufgrund einer Krankheit oder der Einnahme von Arzneimitteln, die Ihr Immunsystem schwächen.
- Sie niemals Windpocken (Varizellen) hatten oder nicht gegen Windpocken geimpft wurden. Ihr Arzt führt möglicherweise eine Blutuntersuchung auf Windpockenviren und Antikörper durch. Unter Umständen müssen Sie die vollständige Impfung gegen Windpocken erhalten und dann einen Monat warten, bevor Sie mit der Einnahme von Ponvory beginnen.

- Sie Atembeschwerden haben (wie zum Beispiel schwere Atemwegserkrankung, Lungenfibrose oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung).
- Sie Leberprobleme haben.
- Sie Diabetes haben. Das Risiko, ein Makulaödem (siehe unten) zu entwickeln, ist bei Patienten mit Diabetes höher.
- Sie Augenbeschwerden haben – insbesondere eine Entzündung des Auges namens „Uveitis“.
- Sie Bluthochdruck haben.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft (oder Sie nicht sicher sind), sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Ponvory einnehmen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie während der Einnahme von Ponvory eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Langsamer Herzschlag (Bradykardie oder Bradyarrhythmie)

Ponvory kann Ihren Herzschlag verlangsamen – insbesondere nach Einnahme der ersten Dosis. Sie müssen ein Elektrokardiogramm (EKG, zur Prüfung der elektrischen Aktivität des Herzens) durchführen lassen, bevor Sie die erste Dosis Ponvory einnehmen oder bevor Sie nach einer Unterbrechung der Behandlung die Einnahme von Ponvory erneut starten.

- Wenn bei Ihnen ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen aufgrund einer Verlangsamung des Herzschlags besteht, wird Ihr Arzt möglicherweise Ihre Pulsfrequenz und Ihren Blutdruck nach Einnahme der ersten Dosis Ponvory für mindestens 4 Stunden messen.
- Nach Ablauf der 4 Stunden wird außerdem ein EKG durchgeführt. Falls Sie immer noch einen sehr langsamen oder abnehmenden Herzschlag haben, müssen Sie möglicherweise überwacht werden, bis sich die Auffälligkeiten gelegt haben.

Infektionen

Ponvory kann Ihr Risiko für schwerwiegende Infektionen erhöhen, die lebensbedrohlich sein können. Ponvory senkt die Anzahl der Lymphozyten in Ihrem Blut. Diese Zellen bekämpfen Infektionen. In der Regel normalisiert sich ihre Anzahl innerhalb von 1 Woche nach Beendigung der Behandlung wieder. Ihr Arzt sollte vor Beginn der Einnahme von Ponvory eine aktuelle Blutuntersuchung der Blutzellen überprüfen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung oder innerhalb/bis eine Woche nach Einnahme der letzten Dosis Ponvory eines der folgenden Symptome einer Infektion haben:

- Fieber
- Müdigkeit
- Gliederschmerzen
- Schüttelfrost
- Übelkeit
- Erbrechen
- Kopfschmerzen mit Fieber, Nackensteifigkeit, Lichtempfindlichkeit, Übelkeit, Verwirrtheit (dies können Symptome einer Hirnhautentzündung (Meningitis) sein).

Makulaödem

Ponvory kann eine Beeinträchtigung Ihres Sehvermögens verursachen, die als Makulaödem bezeichnet wird (Flüssigkeitsansammlung in der Netzhaut, die Veränderungen des Sehvermögens bis hin zur Erblindung verursachen kann).

Die Symptome eines Makulaödems können den Sehstörungen bei einem MS-Schub (einer sogenannten „Optikusneuritis“) ähnlich sein. Im Frühstadium treten möglicherweise keine Symptome auf. Informieren Sie Ihren Arzt unbedingt über alle Veränderungen Ihres Sehvermögens. Falls ein Makulaödem entsteht, tritt es in der Regel in den ersten 6 Monaten nach Beginn Ihrer Einnahme von Ponvory auf.

Ihr Arzt sollte Ihr Sehvermögen überprüfen, bevor Sie mit der Einnahme von Ponvory beginnen und auch immer dann, wenn Sie während der Behandlung Änderungen Ihres Sehvermögens bemerken. Ihr Risiko für ein Makulaödem ist höher, wenn Sie Diabetes haben oder eine Entzündung des Auges (eine sogenannte Uveitis) hatten.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome haben:

- Unschärfe oder Schatten in der Mitte Ihres Sehfeldes
- Einen blinden Fleck in der Mitte des Sehfeldes
- Lichtempfindlichkeit
- Ungewöhnlich gefärbtes (getöntes) Sehen

Leberprobleme

Ponvory kann Leberprobleme verursachen. Ihr Arzt sollte vor der Einnahme von Ponvory Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Leberfunktion zu überprüfen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome haben:

- Übelkeit
- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Müdigkeit
- Appetitverlust
- Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes
- Dunkel gefärbter Urin

Erhöhter Blutdruck

Da Ponvory Ihren Blutdruck erhöhen kann, sollte Ihr Arzt Ihren Blutdruck während der Behandlung mit Ponvory regelmäßig überprüfen.

Aufenthalt in der Sonne und Schutz vor der Sonne

Da Ponvory das Risiko für Hautkrebs erhöhen kann, sollen Sie sich nur begrenzt dem Sonnen- und UV-Licht (ultraviolettes Licht) aussetzen:

- durch Tragen von schützender Kleidung
- durch regelmäßiges Auftragen von Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor

Atembeschwerden

Bei manchen Personen, die Ponvory einnehmen, kommt es zu Kurzatmigkeit. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Atembeschwerden auftreten oder sich verschlechtern.

Schwellung und Verengung der Blutgefäße in Ihrem Gehirn

In Verbindung mit Arzneimitteln, die ähnlich wie Ponvory wirken, ist eine Erkrankung, die als PRES (posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom) bezeichnet wird, vorgekommen. Die Symptome eines PRES verbessern sich in der Regel, wenn Sie die Einnahme von Ponvory beenden. Unbehandelt kann es zu einem Schlaganfall führen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome haben:

- Plötzliche starke Kopfschmerzen
- Plötzliche Verwirrtheit
- Plötzlicher Verlust oder andere Veränderungen Ihres Sehvermögens
- Krampfanfall.

Verschlechterung der Multiplen Sklerose nach Absetzen von Ponvory

Nach Absetzen von Ponvory können die Symptome der MS zurückkehren. Sie können im Vergleich zu den Symptomen vor oder während der Behandlung schlimmer sein. Sprechen Sie immer erst mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Einnahme von Ponvory beenden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn sich Ihre MS-Symptome nach Absetzen von Ponvory verschlechtern.

Kinder und Jugendliche

Ponvory wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht und wird daher für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Einnahme von Ponvory zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören verschreibungspflichtige Arzneimittel, rezeptfreie Arzneimittel, Vitamine und pflanzliche Ergänzungsmittel. Teilen Sie Ihrem Arzt insbesondere mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:

- Arzneimittel zur Kontrolle des Herzrhythmus (Antiarrhythmika), des Blutdrucks (Antihypertensiva) oder des Herzschlags (z. B. Kalziumkanalblocker oder Betablocker – Arzneimittel, die den Herzschlag verlangsamen können).
- Arzneimittel, die sich auf das Immunsystem auswirken, wegen einer möglichen zusätzlichen Wirkung auf das Immunsystem.

Impfstoffe und Ponvory

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie kürzlich eine Impfung erhalten haben oder wenn Sie den Erhalt einer Impfung planen. Vermeiden Sie es, während der Behandlung mit Ponvory Lebendimpfstoffe zu erhalten. Wenn Sie einen Lebendimpfstoff erhalten, können Sie die Infektion bekommen, die durch den Impfstoff verhindert werden sollte. Ponvory darf 1 Woche vor und 4 Wochen nach dem Erhalt eines Lebendimpfstoffes nicht eingenommen werden. Andere Impfstoffe wirken zudem möglicherweise nicht so gut wie sonst, wenn sie während der Behandlung mit Ponvory angewendet werden.

Schwangerschaft, Empfängnisverhütung und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Schwangerschaft

- Ponvory darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Wenn Ponvory in der Schwangerschaft eingenommen wird, besteht das Risiko, dass Ponvory Ihr ungeborenes Kind schädigt.
- Ponvory darf nicht eingenommen werden, wenn Sie versuchen, schwanger zu werden, oder wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte und Sie keine zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind:

- Ihr Arzt wird Sie über das Risiko einer Schädigung Ihres ungeborenen Kindes vor Behandlungsbeginn mit Ponvory informieren. Um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind, müssen Sie einen Schwangerschaftstest durchführen lassen.
- Sie müssen während der Einnahme von Ponvory und bis 1 Woche nach Beendigung der Einnahme eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über zuverlässige Methoden zur Empfängnisverhütung.

Wenn Sie während der Behandlung mit Ponvory schwanger werden, beenden Sie umgehend die Einnahme von Ponvory und benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt.

Wenn Sie innerhalb von 1 Woche nach Beendigung der Einnahme von Ponvory schwanger werden, sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt.

Stillzeit

Sie sollen während der Einnahme von Ponvory nicht stillen. Dadurch wird das Risiko von Nebenwirkungen für den Säugling vermieden, da Ponvory in die Muttermilch übergehen kann.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass Ponvory einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Ponvory enthält Lactose

Ponvory enthält Lactose, eine Zuckerart. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Ponvory enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Ponvory einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Art der Einnahme

- Nehmen Sie Ponvory immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Ändern Sie Ihre Dosis nicht und brechen Sie die Behandlung nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt fordert Sie dazu auf.
- **Nehmen Sie nur 1 Tablette pro Tag ein.** Damit Sie an die Einnahme denken, sollten Sie die Tablette täglich zur gleichen Zeit einnehmen.
- Nehmen Sie die Tablette mit oder ohne Nahrung ein.

Packung zur Einleitung der Behandlung (für 14 Tage)

- Beginnen Sie Ihre Behandlung mit Ponvory **nur** mit der Packung zur Einleitung der Behandlung, mit der Ihre Dosis über 14 Tage schrittweise erhöht wird. Zweck der Titrationsphase ist es, mögliche Nebenwirkungen bezüglich der Verlangsamung des Herzschlags zu Behandlungsbeginn zu verringern.
- Notieren Sie das Datum, an dem Sie mit der Einnahme des Arzneimittels beginnen, neben Tag 1 auf der Ponvory-Packung zur Einleitung der Behandlung.
- Folgen Sie diesem 14-tägigen Behandlungsplan.

Behandlungstag	Tagesdosis
Tag 1	2 mg
Tag 2	2 mg
Tag 3	3 mg
Tag 4	3 mg
Tag 5	4 mg
Tag 6	4 mg
Tag 7	5 mg
Tag 8	6 mg
Tag 9	7 mg
Tag 10	8 mg
Tag 11	9 mg

Tag 12	10 mg
Tag 13	10 mg
Tag 14	10 mg

Erhaltungsdosis

- **Nachdem** Sie die Einnahme der Tabletten aus der Packung zur Einleitung der Behandlung abgeschlossen haben, setzen Sie die Behandlung mit der 20 mg-Erhaltungsdosis fort.
- Notieren Sie das Datum, an dem Sie mit der Einnahme der 20 mg-Erhaltungsdosis beginnen, neben Woche 1 der 20 mg-Blisterpackung von Ponvory.

Wenn Sie eine größere Menge von Ponvory eingenommen haben als Sie sollten

Wenn Sie mehr Ponvory eingenommen haben als Sie sollten, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder begeben Sie sich sofort ins Krankenhaus. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung und diese Packungsbeilage mit.

Wenn Sie die Einnahme von Ponvory vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

- Wenn Sie die Einnahme von bis zu 3 aufeinanderfolgenden Ponvory-Tabletten vergessen haben, während Sie die Packung zur Einleitung der Behandlung oder die Erhaltungsdosis einnehmen, können Sie die Behandlung mit der **ersten** ausgelassenen Dosis fortsetzen. Nehmen Sie **1** Tablette ein, sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie dann täglich 1 Tablette ein, um mit der Einnahme der Packung zur Einleitung der Behandlung oder der Erhaltungsdosis wie geplant fortzufahren.
- Wenn Sie die Einnahme von 4 oder mehr aufeinanderfolgenden Ponvory-Tabletten vergessen haben, während Sie die Packung zur Einleitung der Behandlung oder die Erhaltungsdosis einnehmen, müssen Sie die Behandlung wieder mit einer neuen 14-tägigen Packung zur Einleitung der Behandlung beginnen. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie 4 oder mehr Ponvory-Tabletten vergessen haben.

Notieren Sie das Datum, an dem Sie mit der Einnahme des Arzneimittels beginnen, damit Sie wissen, ob Sie 4 oder mehr Dosen in Folge vergessen haben.

Beenden Sie die Einnahme von Ponvory nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen

Nehmen Sie die Behandlung mit Ponvory nach einer Pause von 4 oder mehr Tagen nicht wieder auf, ohne Ihren Arzt um Rat zu fragen. Sie müssen die Behandlung wieder mit einer neuen Packung zur Einleitung der Behandlung beginnen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können **schwerwiegend** sein oder werden

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen bemerken, da sie Anzeichen für schwere Auswirkungen sein können:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Harnwegsinfektion
- Bronchitis
- Grippe (Influenza)
- Virusinfektion der Nase, des Rachens oder des Brustkorbs (virale Atemwegsinfektion)
- Andere Virusinfektionen

- Infektion mit dem Herpes-Zoster-Virus (Gürtelrose)
- Lungeninfektion (Pneumonie)
- Drehschwindel (Vertigo)
- Fieber (Pyrexie)
- Flüssigkeitsansammlung in der Netzhaut (Retina), die Sehveränderungen bis hin zur Blindheit verursachen kann (Makulaödem)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Verlangsamter Herzschlag (Bradykardie)

Sonstige Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Infektion der Nase, der Nebenhöhlen oder des Rachens (Nasopharyngitis, Atemwegsinfektion)
- Erhöhte Leberenzymwerte im Blut (ein Anzeichen für Leberprobleme)
- Niedrige Anzahl einer Art von weißen Blutkörperchen, so genannte Lymphozyten (Lymphopenie)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Bluthochdruck (Hypertonie)
- Rückenschmerzen
- Ermüdung (Fatigue)
- Schwindelgefühl
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe)
- Hoher Cholesterinspiegel im Blut (Hypercholesterinämie)
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Schmerzen in Armen oder Beinen
- Depression
- Schlafstörungen (Insomnie)
- Husten
- Juckende, laufende oder verstopfte Nase (Rhinitis), entzündeter oder gereizter Rachen (Pharyngitis, Laryngitis), Nebenhöhleninfektion (Sinusitis)
- Angstgefühl
- Verminderte Empfindlichkeit, insbesondere der Haut (Hypästhesie)
- Erhöhter Spiegel eines Proteins im Blut, der auf eine Infektion oder Entzündung hinweisen kann (C-reaktives Protein erhöht)
- Schläfrigkeit (Somnolenz)
- Verdauungsstörungen (Dyspepsie)
- Geschwollene Hände, Knöchel oder Füße (periphere Ödeme)
- Migräne
- Bänderzerrung
- Beschwerden im Brustkorb

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Hoher Kaliumspiegel im Blut (Hyperkaliämie)
- Geschwollene Gelenke
- Mundtrockenheit

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen**. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ponvory aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ / “verw.bis“ und auf der Blisterfolie nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ponvory enthält

- Der Wirkstoff ist Ponesimod.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat (siehe „Ponvory enthält Lactose“), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], mikrokristalline Cellulose, Povidon K30, hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat.

Tablettenüberzug

Hypromellose 2910, Lactose-Monohydrat, Macrogol 3350, Titandioxid (E171), Triacetin.

Ponvory 3 mg Filmtabletten

Eisen (III)-oxid (E172) und Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Ponvory 4 mg Filmtabletten

Eisen (III)-oxid (E172) und Eisen (II,III)-oxid (E172)

Ponvory 5 mg Filmtabletten

Eisen (II,III)-oxid (E172) und Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Ponvory 7 mg Filmtabletten

Eisen (III)-oxid (E172) und Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Ponvory 8 mg Filmtabletten

Eisen (III)-oxid (E172) und Eisen (II,III)-oxid (E172)

Ponvory 9 mg Filmtabletten

Eisen (III)-oxid (E172) und Eisen (II,III)-oxid (E172) und Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Ponvory 10 mg Filmtabletten

Eisen (III)-oxid (E172) und Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Ponvory 20 mg Filmtabletten

Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Wie Ponvory aussieht und Inhalt der Packung

Ponvory 2 mg Filmtabletten sind weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 5 mm mit einer "2" auf der einen Seite und einem Bogen auf der anderen Seite.

Ponvory 3 mg Filmtabletten sind rote, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 5 mm mit einer "3" auf der einen Seite und einem Bogen auf der anderen Seite.

Ponvory 4 mg Filmtabletten sind violette, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 5 mm mit einer "4" auf der einen Seite und einem Bogen auf der anderen Seite.

Ponvory 5 mg Filmtabletten sind grüne, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer "5" auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

Ponvory 6 mg Filmtabletten sind weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer "6" auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

Ponvory 7 mg Filmtabletten sind rote, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer "7" auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

Ponvory 8 mg Filmtabletten sind violette, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer "8" auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

Ponvory 9 mg Filmtabletten sind braune, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer "9" auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

Ponvory 10 mg Filmtabletten sind orangefarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer "10" auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

Ponvory 20 mg Filmtabletten sind gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer "20" auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

Ponvory Packung zur Einleitung der Behandlung (Walletformat)

Jede Blisterpackung mit 14 Filmtabletten für einen 2-wöchigen Behandlungsplan enthält:

2 Filmtabletten 2 mg
2 Filmtabletten 3 mg
2 Filmtabletten 4 mg
1 Filmtablette 5 mg
1 Filmtablette 6 mg
1 Filmtablette 7 mg
1 Filmtablette 8 mg
1 Filmtablette 9 mg
3 Filmtabletten 10 mg

Ponvory 20 mg Filmtabletten (Packung zur Erhaltungstherapie) (Walletformat)

Die Packung enthält 28 Filmtabletten für einen 4-wöchigen Behandlungsplan.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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.is

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.