

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Ronvory 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 6 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ronvory 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2 mg πονεσιμόδης

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 23 mg λακτόζης.

Ronvory 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 3 mg πονεσιμόδης

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 22 mg λακτόζης.

Ronvory 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 4 mg πονεσιμόδης

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 21 mg λακτόζης.

Ronvory 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5 mg πονεσιμόδης

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 118 mg λακτόζης.

Ronvory 6 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 6 mg πονεσιμόδης

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 117 mg λακτόζης.

Ronvogy 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 7 mg πονεσιμόδης

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 117 mg λακτόζης.

Ronvogy 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 8 mg πονεσιμόδης

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 116 mg λακτόζης.

Ronvogy 9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 9 mg πονεσιμόδης

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 115 mg λακτόζης.

Ronvogy 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg πονεσιμόδης

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 114 mg λακτόζης.

Ronvogy 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg πονεσιμόδης

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε δισκίο περιέχει 104 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Ronvogy 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 5 mm με το «2» στη μία πλευρά και μία ανίδα στην άλλη πλευρά.

Ronvogy 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κόκκινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 5 mm με το «3» στη μία πλευρά και μία ανίδα στην άλλη πλευρά.

Ronvogy 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μωβ, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 5 mm με το «4» στη μία πλευρά και μία ανίδα στην άλλη πλευρά.

Ronvory 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πράσινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 8,6 mm με το «5» στη μία πλευρά και μία αψίδα και ένα «A» στην άλλη πλευρά.

Ronvory 6 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 8,6 mm με το «6» στη μία πλευρά και μία αψίδα και ένα «A» στην άλλη πλευρά.

Ronvory 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κόκκινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 8,6 mm με το «7» στη μία πλευρά και μία αψίδα και ένα «A» στην άλλη πλευρά.

Ronvory 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μωβ, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 8,6 mm με το «8» στη μία πλευρά και μία αψίδα και ένα «A» στην άλλη πλευρά.

Ronvory 9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Καφέ, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 8,6 mm με το «9» στη μία πλευρά και μία αψίδα και ένα «A» στην άλλη πλευρά.

Ronvory 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πορτοκαλί, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 8,6 mm με το «10» στη μία πλευρά και μία αψίδα και ένα «A» στην άλλη πλευρά.

Ronvory 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 8,6 mm με το «20» στη μία πλευρά και μία αψίδα και ένα «A» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ronvory ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ) με ενεργή νόσο σύμφωνα με κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διαχείριση της πολλαπλής σκλήρυνσης.

Δοσολογία

Έναρξη της θεραπείας

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με τη συσκευασία έναρξης θεραπείας 14 ημερών (βλ. παράγραφο 6.5). Η θεραπεία ξεκινάει με ένα δισκίο των 2 mg χορηγούμενο από στόματος άπαξ ημερησίως την ημέρα 1 και οι αυξήσεις της δόσης πραγματοποιούνται με βάση το πρόγραμμα τιτλοποίησης που παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Σχήμα τιτλοποίησης δόσης

Ημέρα τιτλοποίησης	Ημερήσια δόση
Ημέρα 1 και 2	2 mg
Ημέρα 3 και 4	3 mg
Ημέρα 5 και 6	4 mg
Ημέρα 7	5 mg
Ημέρα 8	6 mg
Ημέρα 9	7 mg
Ημέρα 10	8 mg
Ημέρα 11	9 mg
Ημέρα 12, 13 και 14	10 mg

Σε περίπτωση διακοπής της τιτλοποίησης της δόσης, πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες σχετικά με την παράλειψη δόσεων (βλ. επίσης παράγραφο 4.2, «Επανεναρξη της θεραπείας μετά από διακοπή κατά τη διάρκεια των περιόδων τιτλοποίησης της δόσης ή συντήρησης»).

Δόση συντήρησης

Μετά την ολοκλήρωση της τιτλοποίησης της δόσης (βλ. επίσης παράγραφο 4.2, Έναρξη της θεραπείας), η συνιστώμενη δόση συντήρησης του Ronvoy είναι ένα δισκίο των 20 mg λαμβανόμενο από στόματος άπαξ ημερησίως.

Επανεναρξη της θεραπείας μετά από διακοπή κατά τη διάρκεια των περιόδων τιτλοποίησης της δόσης ή συντήρησης

- εάν παραλείφθηκαν λιγότερες από 4 διαδοχικές δόσεις, συνεχίστε τη θεραπεία με την πρώτη δόση που παραλείφθηκε.
- εάν παραλείφθηκαν 4 ή περισσότερες διαδοχικές δόσεις, ξεκινήστε εκ νέου τη θεραπεία με την ημέρα 1 (2 mg) του σχήματος τιτλοποίησης (νέα συσκευασία έναρξης θεραπείας).

Όταν παραλείπονται 4 ή περισσότερες διαδοχικές δόσεις πονεσιμόδης κατά τη διάρκεια των περιόδων τιτλοποίησης ή συντήρησης συνιστάται η ίδια παρακολούθηση για την πρώτη δόση όπως και στην έναρξη της θεραπείας.

Ειδικόι πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες της πονεσιμόδης δεν περιελάμβαναν ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Η πονεσιμόδη θα πρέπει να συνταγογραφείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω λόγω της έλλειψης δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση μελέτες κλινικής φαρμακολογίας, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας A κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 5.2).

Το Ronvoy αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίας B και C κατά Child-Pugh, αντίστοιχα) (βλ. παραγράφους 4.3, 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ronvoy σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Η πονεσιμόδη θα πρέπει να χορηγείται από στόματος άπαξ ημερησίως. Η πονεσιμόδη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κατάσταση ανοσοανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς οι οποίοι τους τελευταίους 6 μήνες εμφάνισαν έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ), μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία απαιτήσε νοσηλεία, ή καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III ή IV κατά την Καρδιολογική Εταιρεία της Νέας Υόρκης (ΝΥΗΑ).
- Ασθενείς με κολποκοιλιακό (AV) αποκλεισμό δεύτερου βαθμού τύπου II κατά Mobitz, κολποκοιλιακό (AV) αποκλεισμό τρίτου βαθμού, ή σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, εκτός εάν ο ασθενής έχει λειτουργικό βηματοδότη (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σοβαρές ενεργές λοιμώξεις, ενεργές χρόνιες λοιμώξεις.
- Ενεργές κακοήθειες.
- Μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία Β και C κατά Child-Pugh, αντίστοιχα).
- Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Βραδυαρρυθμία

Έναρξη της θεραπείας με πονεσιμόδη

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με πονεσιμόδη, θα πρέπει να διενεργείται ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) σε όλους τους ασθενείς για να προσδιοριστεί εάν προϋπάρχουν διαταραχές της καρδιακής αγωγιμότητας. Σε ασθενείς με ορισμένες προϋπάρχουσες παθήσεις, συνιστάται παρακολούθηση κατά τη χορήγηση της πρώτης δόσης (βλ. παρακάτω).

Η έναρξη της θεραπείας με πονεσιμόδη ενδέχεται να προκαλέσει παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού (HR) και καθυστερήσεις της AV αγωγιμότητας (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Ως εκ τούτου, για την επίτευξη της δόσης συντήρησης της πονεσιμόδης (20 mg) πρέπει να χρησιμοποιηθεί σχήμα τιτλοποίησης προς τα άνω (βλ. παράγραφο 4.2).

Μετά την πρώτη δόση της πονεσιμόδης, η μείωση του HR αρχίζει συνήθως εντός μίας ώρας και φτάνει την κατώτατη τιμή του εντός 2-4 ωρών. Ο HR επανέρχεται συνήθως στα αρχικά επίπεδα 4-5 ώρες μετά τη χορήγηση. Η μέση μείωση του HR την ημέρα 1 χορήγησης της δόσης (2 mg) ήταν 6 bpm. Με προς τα άνω τιτλοποίηση μετά την ημέρα 1, η μείωση του HR είναι λιγότερο έντονη χωρίς να παρατηρείται μετά την ημέρα 3 περαιτέρω μείωση του HR μετά τη δόση.

Απαιτείται προσοχή κατά την έναρξη της πονεσιμόδης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με έναν β-αποκλειστή λόγω των αθροιστικών επιδράσεων στη μείωση του καρδιακού ρυθμού. Πριν από την έναρξη της πονεσιμόδης ενδέχεται να χρειαστεί προσωρινή διακοπή της θεραπείας με τον β-αποκλειστή (βλ. παράγραφο παρακάτω και παράγραφο 4.5).

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν σταθερή δόση ενός β-αποκλειστή, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο HR σε ηρεμία πριν την έναρξη της θεραπείας με πονεσιμόδη. Εάν ο HR σε ηρεμία είναι μεγαλύτερος από 55 bpm υπό χρόνια θεραπεία με β-αποκλειστή, μπορεί να ξεκινήσει η θεραπεία με πονεσιμόδη. Εάν ο HR σε ηρεμία είναι μικρότερος ή ίσος με 55 bpm, η θεραπεία με τον β-αποκλειστή θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου ο HR κατά την έναρξη είναι μεγαλύτερος από 55 bpm. Η θεραπεία με πονεσιμόδη μπορεί στη συνέχεια να ξεκινήσει και η θεραπεία με έναν β-αποκλειστή να ξεκινήσει εκ νέου μετά την τιτλοποίηση προς τα άνω της πονεσιμόδης στην επιθυμητή δόση συντήρησης (βλ.

παράγραφο 4.5). Η θεραπεία με β-αποκλειστή μπορεί να ξεκινήσει σε ασθενείς που λαμβάνουν σταθερές δόσεις πονεσιμόδης.

Παρακολούθηση κατά τη χορήγηση της πρώτης δόσης σε ασθενείς με ορισμένες προϋπάρχουσες καρδιακές παθήσεις

Επειδή η έναρξη της θεραπείας με πονεσιμόδη ενδέχεται να προκαλέσει μείωση του HR, συνιστάται 4ωρη παρακολούθηση κατά τη χορήγηση της πρώτης δόσης για ασθενείς με φλεβοκομβική βραδυκαρδία [HR μικρότερο από 55 παλμούς ανά λεπτό (bpm)], AV αποκλεισμό πρώτου ή δεύτερου βαθμού [τύπου I κατά Mobitz], ή ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή καρδιακής ανεπάρκειας που εμφανίστηκαν σε διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών πριν από την έναρξη της θεραπείας και είναι σε σταθερή κατάσταση (βλ. παράγραφο 5.1).

Χορηγήστε την πρώτη δόση της πονεσιμόδης σε περιβάλλον στο οποίο διατίθενται μέσα για την κατάλληλη αντιμετώπιση της συμπτωματικής βραδυκαρδίας. Παρακολουθήστε τους ασθενείς για 4 ώρες μετά την πρώτη δόση για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας, με τουλάχιστον ωριαίες μετρήσεις του σφυγμού και της αρτηριακής πίεσης. Σε αυτούς τους ασθενείς διενεργήστε ΗΚΓ στο τέλος της 4ωρης περιόδου παρακολούθησης.

Συνιστάται επιπλέον παρακολούθηση μετά τις 4 ώρες σε περίπτωση παρουσίας οποιασδήποτε από τις παρακάτω διαταραχές (ακόμα και επί απουσίας συμπτωμάτων). Συνεχίστε την παρακολούθηση έως την αποδρομή της διαταραχής:

- Ο HR 4 ώρες μετά τη δόση είναι μικρότερος από 45 bpm
- Ο HR 4 ώρες μετά τη δόση είναι στη χαμηλότερη τιμή μετά τη δόση, υποδηλώνοντας ότι μπορεί να μην έχει επέλθει η μέγιστη φαρμακοδυναμική επίδραση στην καρδιά
- Το ΗΚΓ 4 ώρες μετά τη δόση δείχνει νέα εμφάνιση AV αποκλεισμού δεύτερου βαθμού ή μεγαλύτερου

Σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωματικής βραδυκαρδίας, βραδυαρρυθμίας ή σχετιζόμενων με την αγωγιμότητα συμπτωμάτων μετά τη δόση, ή εάν το ΗΚΓ 4 ώρες μετά τη δόση δείχνει νέα εμφάνιση AV αποκλεισμού δεύτερου βαθμού ή μεγαλύτερου ή διάστημα QTc μεγαλύτερο ή ίσο με 500 msec, ξεκινήστε κατάλληλη αντιμετώπιση, ξεκινήστε συνεχή ΗΚΓ παρακολούθηση και συνεχίστε την παρακολούθηση έως την αποδρομή των συμπτωμάτων εάν δεν απαιτείται φαρμακευτική θεραπεία. Εάν απαιτείται φαρμακευτική θεραπεία, συνεχίστε την παρακολούθηση καθ' όλη τη διάρκεια της νύχτας και επαναλάβετε την 4ωρη παρακολούθηση μετά τη δεύτερη δόση.

Θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου πριν από την έναρξη της πονεσιμόδης στους παρακάτω ασθενείς για να προσδιοριστεί η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου και η πιο κατάλληλη στρατηγική παρακολούθησης

- Σε ασθενείς με σημαντική παράταση του διαστήματος QT (QTc μεγαλύτερο από 500 msec) ή ασθενείς που λαμβάνουν ήδη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT με γνωστές αρρυθμογόνες ιδιότητες (κίνδυνος κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου)
- Σε ασθενείς με κολπικό πτερυγισμό/κολπική μαρμαρυγή ή αρρυθμίες που αντιμετωπίζονται με αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα Κατηγορίας Ia (π.χ., κινιδίνη, προκαϊναμίδη) ή Κατηγορίας III (π.χ., αμιοδαρόνη, σοταλόλη) (βλ. παράγραφο 4.5)
- Η θεραπεία δεν συνιστάται σε ασθενείς με ασταθή ισχαιμική καρδιοπάθεια, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια που εμφανίστηκε πάνω από 6 μήνες πριν από την έναρξη της θεραπείας, ιστορικό καρδιακής ανακοπής, αγγειοεγκεφαλική νόσο (TIA, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο πάνω από 6 μήνες πριν από την έναρξη της θεραπείας) και μη ελεγχόμενη υπέρταση, καθώς αυτοί οι ασθενείς ενδέχεται να έχουν χαμηλή ανοχή στη σημαντική βραδυκαρδία
- Σε ασθενείς με ιστορικό AV αποκλεισμού δεύτερου βαθμού τύπου II κατά Mobitz ή AV αποκλεισμού μεγαλύτερου βαθμού, συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου ή καρδιακού φλεβοκομβοκολπικού αποκλεισμού (βλ. παράγραφο 4.3)
- Σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας συγκοπής ή συμπτωματικής βραδυκαρδίας
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με φάρμακα που μειώνουν τον καρδιακό ρυθμό (π.χ., β-αποκλειστές, μη διυδροπυριδινικοί αναστολείς των διαύλων ασβεστίου - διλτιαζέμη και βεραπαμίλη και άλλα φάρμακα που μπορεί να μειώνουν τον HR, όπως διγοξίνη)

(βλ. παραπάνω και παράγραφο 4.5), εξετάστε την πιθανή ανάγκη για μετάβαση σε φαρμακευτικά προϊόντα που δεν μειώνουν τον HR. Η ταυτόχρονη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων κατά την έναρξη της πονεσιμόδης μπορεί να σχετίζεται με σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακό αποκλεισμό.

Λοιμώξεις

Κίνδυνος λοιμώξεων

Η πονεσιμόδη προκαλεί δοσεξαρτώμενη μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων στο 30-40% των αρχικών τιμών λόγω της αναστρέψιμης δέσμευσης των λεμφοκυττάρων στους λεμφικούς ιστούς. Ως εκ τούτου, η πονεσιμόδη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν αναφερθεί απειλητικές για τη ζωή και σπάνιες θανατηφόρες λοιμώξεις σε σχέση με τροποποιητές των υποδοχέων φωσφορικής σφινγγοσίνης-1 (S1P).

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με πονεσιμόδη, θα πρέπει να ελέγχονται τα αποτελέσματα από μία πρόσφατη γενική εξέταση αίματος (CBC) με καθορισμό τύπου (συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των λεμφοκυττάρων) (δηλ., εντός 6 μηνών ή μετά τη διακοπή της προηγούμενης θεραπείας). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνιστάται επίσης περιοδικά η διενέργεια CBC. Οι απόλυτοι αριθμοί λεμφοκυττάρων $<0,2 \times 10^9/l$, εάν επιβεβαιωθούν, θα πρέπει να οδηγήσουν σε διακοπή της θεραπείας με πονεσιμόδη έως την επίτευξη επιπέδου $>0,8 \times 10^9/l$ οπότε και μπορεί να επανεξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της πονεσιμόδης.

Η έναρξη της θεραπείας με πονεσιμόδη πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοίμωξη έως την αποδρομή της.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται αποτελεσματικές διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές σε ασθενείς με συμπτώματα λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να εξετάζεται αναστολή της θεραπείας με πονεσιμόδη εάν κάποιος ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη.

Στο πρόγραμμα ανάπτυξης, οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις, όπως μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων, αποκαταστάθηκαν στο φυσιολογικό εντός 1 εβδομάδας μετά τη διακοπή της πονεσιμόδης. Στη μελέτη OPTIMUM, οι αριθμοί των περιφερικών λεμφοκυττάρων αποκαταστάθηκαν στο φυσιολογικό εντός 2 εβδομάδων μετά τη διακοπή της πονεσιμόδης, που ήταν το πρώτο χρονικό σημείο που αξιολογήθηκε. Η επαγρύπνηση για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης θα πρέπει να συνεχίζεται για 1-2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της πονεσιμόδης (βλ. παρακάτω και παράγραφο 4.8).

Λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα

Στο πρόγραμμα ανάπτυξης της πονεσιμόδης έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ιογενών λοιμώξεων από τον ιό του έρπητα (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμοβλογιάς επιβεβαιωμένο από επαγγελματία υγείας ή χωρίς τεκμηρίωση πλήρους κύκλου εμβολιασμού κατά του ιού της ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα (VZV) θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για αντισώματα κατά του VZV πριν από την έναρξη της θεραπείας. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με πονεσιμόδη συνιστάται πλήρης κύκλος εμβολιασμού με εμβόλιο κατά της ανεμοβλογιάς στους ασθενείς που είναι αρνητικοί σε αντισώματα. Για την επίτευξη της πλήρους δράσης του εμβολιασμού, η θεραπεία με πονεσιμόδη θα πρέπει να καθυστερήσει για 4 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Ανατρέξτε στην παράγραφο Εμβολιασμοί παρακάτω.

Κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις

Περιπτώσεις θανατηφόρου κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας (CM) και διάχυτες κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις έχουν αναφερθεί με άλλους τροποποιητές των υποδοχέων S1P. Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις CM σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη στο πρόγραμμα ανάπτυξης. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για κλινικά συμπτώματα ή σημεία CM. Οι ασθενείς με συμπτώματα ή σημεία που συνάδουν με κρυπτοκοκκική λοίμωξη θα πρέπει να υποβληθούν σε άμεση διαγνωστική αξιολόγηση και θεραπεία. Η θεραπεία με πονεσιμόδη θα πρέπει να αναστέλλεται έως τον

αποκλεισμό της κρυπτοκοκκικής λοίμωξης. Σε περίπτωση διάγνωσης CM, θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία.

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Η προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) είναι μια ευκαιριακή ιογενής λοίμωξη του εγκεφάλου που προκαλείται από τον ιό JC (JCV), η οποία εμφανίζεται συνήθως σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και συνήθως οδηγεί σε θάνατο ή σοβαρή αναπηρία. Τα τυπικά συμπτώματα που σχετίζονται με την PML ποικίλλουν, εξελίσσονται με την πάροδο των ημερών ή εβδομάδων και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία σε μία πλευρά του σώματος ή αδεξιότητα των άκρων, διαταραχή της όρασης και αλλαγές στη σκέψη, στη μνήμη και στον προσανατολισμό που οδηγούν σε σύγχυση και μεταβολές στην προσωπικότητα.

Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις PML σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη στο πρόγραμμα ανάπτυξης. Ωστόσο, PML έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τροποποιητή των υποδοχέων S1P και άλλες θεραπείες για την πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) και έχει συσχετιστεί με ορισμένους παράγοντες κινδύνου (π.χ., ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς, πολυθεραπεία με ανοσοκατασταλτικά). Οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για κλινικά συμπτώματα ή ευρήματα στην μαγνητική τομογραφία (MRI) που ενδέχεται να υποδηλώνουν PML. Τα ευρήματα στην MRI μπορεί να είναι εμφανή πριν από την εμφάνιση κλινικών σημείων ή συμπτωμάτων. Σε περίπτωση που υπάρχει υποψία για PML, η θεραπεία με πονεσιμόδη θα πρέπει να αναστέλλεται έως τον αποκλεισμό της PML. Σε περίπτωση επιβεβαίωσης, η θεραπεία με πονεσιμόδη θα πρέπει να διακοπεί.

Προηγούμενη και συγχρησιμοποιούμενη θεραπεία με αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές αγωγές

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών) ή εάν υπάρχει ιστορικό προηγούμενης χρήσης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι πιθανές, μη σκοπούμενες αθροιστικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα πριν από την έναρξη της θεραπείας με πονεσιμόδη (βλ. παράγραφο 4.5).

Κατά τη μετάβαση από φαρμακευτικά προϊόντα με παρατεταμένη ανοσολογική επίδραση, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η ημίσεια ζωή και ο μηχανισμός δράσης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων για να αποφευχθούν οι μη σκοπούμενες αθροιστικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τον κίνδυνο επανενεργοποίησης της νόσου, κατά την έναρξη της πονεσιμόδης.

Το μοντέλο φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής δείχνει ότι ο αριθμός λεμφοκυττάρων επανήλθε στο φυσιολογικό εύρος σε >90% των υγιών συμμετεχόντων εντός 1 εβδομάδας από τη διακοπή της θεραπείας με πονεσιμόδη (βλ. παράγραφο 5.1). Στο πρόγραμμα ανάπτυξης, οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις, όπως η μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων, αποκαταστάθηκαν στο φυσιολογικό εντός 1 εβδομάδας μετά την τελευταία δόση.

Η χρήση ανοσοκατασταλτικών μπορεί να οδηγήσει σε αθροιστική επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα και, ως εκ τούτου, απαιτείται προσοχή για έως 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση της πονεσιμόδης (βλ. παράγραφο 4.5).

Εμβολιασμοί

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των εμβολιασμών σε ασθενείς που λαμβάνουν πονεσιμόδη. Οι εμβολιασμοί ενδέχεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί εάν πραγματοποιηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πονεσιμόδη.

Αποφύγετε τη χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους οργανισμούς ενώ οι ασθενείς λαμβάνουν πονεσιμόδη. Εάν απαιτείται η χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους οργανισμούς, η θεραπεία με πονεσιμόδη θα πρέπει να ανασταλεί από 1 εβδομάδα πριν έως 4 εβδομάδες μετά τον προγραμματισμένο εμβολιασμό (βλ. παράγραφο 4.5).

Οίδημα της ωχράς κηλίδας

Η πονεσιμόδη αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται οφθαλμική αξιολόγηση του βυθού, συμπεριλαμβανομένης της ωχράς κηλίδας, σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας και ξανά οποιαδήποτε στιγμή εάν ο ασθενής αναφέρει οποιαδήποτε αλλαγή στην όραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πονεσιμόδη.

Στην εμπειρία από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με όλες τις δόσεις της πονεσιμόδης, το ποσοστό οιδήματος της ωχράς κηλίδας ήταν 0,7%, η πλειοψηφία των ασθενών είχαν προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου ή συννοσηρότητες. Οι περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάστηκαν εντός των πρώτων 6 μηνών της θεραπείας.

Η θεραπεία με πονεσιμόδη δεν θα πρέπει να ξεκινάει σε ασθενείς με οίδημα της ωχράς κηλίδας έως την αποδρομή του.

Η συνέχιση της θεραπείας με πονεσιμόδη σε ασθενείς με οίδημα της ωχράς κηλίδας δεν έχει αξιολογηθεί. Οι ασθενείς που εμφανίζουν οπτικά συμπτώματα οιδήματος της ωχράς κηλίδας θα πρέπει να αξιολογούνται και, σε περίπτωση επιβεβαίωσης, η θεραπεία με πονεσιμόδη θα πρέπει να διακόπτεται. Για την απόφαση σχετικά με την επανέναρξη της θεραπείας με πονεσιμόδη μετά την αποδρομή πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα πιθανά οφέλη και οι κίνδυνοι για τον κάθε ασθενή.

Οίδημα της ωχράς κηλίδας σε ασθενείς με ιστορικό ραγοειδίτιδας ή σακχαρώδους διαβήτη

Οι ασθενείς με ιστορικό ραγοειδίτιδας και οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οιδήματος της ωχράς κηλίδας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τροποποιητή των υποδοχέων SIP. Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικές εξετάσεις του βυθού, συμπεριλαμβανομένης της ωχράς κηλίδας, πριν από την έναρξη της θεραπείας με πονεσιμόδη και να υποβάλλονται σε αξιολογήσεις παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Επιδράσεις στο αναπνευστικό σύστημα

Δοσοεξαρτώμενες μειώσεις του βιαίως εκπνεόμενου όγκου σε 1 δευτερόλεπτο (FEV_1) και μειώσεις της ικανότητας διαχύσεως για το μονοξείδιο του άνθρακα του πνεύμονα (DL_{CO}) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη κυρίως τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Τα αναπνευστικά συμπτώματα που σχετίζονται με τη θεραπεία με πονεσιμόδη μπορούν να αντιστραφούν με τη χορήγηση β_2 -αγωνιστή βραχείας δράσης.

Η πονεσιμόδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή αναπνευστική νόσο, πνευμονική ίνωση και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πονεσιμόδη θα πρέπει να πραγματοποιείται σπυρομετρική αξιολόγηση της αναπνευστικής λειτουργίας, εάν ενδείκνυται κλινικά.

Ηπατική βλάβη

Αυξήσεις των τρανσαμινασών μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πονεσιμόδη (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν από την έναρξη της θεραπείας με πονεσιμόδη θα πρέπει να εξετάζονται τα πρόσφατα (δηλ., εντός των τελευταίων 6 μηνών) επίπεδα των τρανσαμινασών και της χολερυθρίνης.

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία, όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία, εξάνθημα με ηωσινοφιλία ή ίκτερο και/ή σκουρόχρωμα ούρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να παρακολουθούνται για ηπατοτοξικότητα. Η πονεσιμόδη θα πρέπει να διακόπτεται εάν επιβεβαιωθεί σημαντική ηπατική βλάβη (για παράδειγμα, επίπεδα ALT πάνω από 3 φορές το ULN και επίπεδα ολικής χολερυθρίνης πάνω από 2 φορές το ULN).

Παρόλο που δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων τιμών στις δοκιμασίες της ηπατικής

λειτουργίας κατά τη λήψη της πονεσιμόδη, απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση της πονεσιμόδης σε ασθενείς με ιστορικό σημαντικής ηπατικής νόσου (βλ. παράγραφο 4.2).

Αυξημένη αρτηριακή πίεση

Ήπια αναστρέψιμη αύξηση της αρτηριακής πίεσης (μέση μεταβολή μικρότερη από 3 mmHg) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη (βλ. παράγραφο 4.8). Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πονεσιμόδη και να αντιμετωπίζεται κατάλληλα.

Δερματικό νεόπλασμα

Καθώς υπάρχει δυνητικός κίνδυνος δερματικών κακοηθειών (βλ. παράγραφο 4.8), οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πονεσιμόδη θα πρέπει να προειδοποιούνται ώστε να αποφεύγουν την έκθεση στο ηλιακό φως χωρίς προστασία. Αυτοί οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνουν συγχωρηγούμενη φωτοθεραπεία με ακτινοβολία UV-B ή φωτοχημειοθεραπεία PUVA.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Με βάση μελέτες σε ζώα, η πονεσιμόδη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo. Λόγω του κινδύνου για το έμβryo, η πονεσιμόδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6). Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης (βλ. παράγραφο 4.6). Επειδή χρειάζεται περίπου 1 εβδομάδα για την απομάκρυνση της πονεσιμόδης από τον οργανισμό, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πονεσιμόδη καθώς και για 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που έλαβαν τροποποιητή των υποδοχέων S1P. Τέτοια συμβάντα δεν έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη στο πρόγραμμα ανάπτυξης. Ωστόσο, σε περίπτωση που οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με πονεσιμόδη αναπτύξουν οποιαδήποτε μη αναμενόμενα νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα/σημεία (π.χ., γνωστικά ελλείμματα, αλλαγές στη συμπεριφορά, φλοιώδεις οπτικές διαταραχές ή οποιοδήποτε άλλο νευρολογικό φλοιώδες σύμπτωμα/σημείο), οποιοδήποτε σύμπτωμα/σημείο που υποδηλώνει αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης ή επιταχυνόμενη νευρολογική επιδείνωση, ο ιατρός θα πρέπει να προγραμματίσει αμέσως μία πλήρη κλινική και νευρολογική εξέταση και θα πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο διενέργειας MRI. Τα συμπτώματα του PRES είναι συνήθως αναστρέψιμα αλλά μπορεί να εξελιχθούν σε ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλική αιμορραγία. Η καθυστέρηση στη διάγνωση και στη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμα νευρολογικά επακόλουθα. Αν πιθανολογείται PRES, η πονεσιμόδη θα πρέπει να διακοπεί.

Επανεμφάνιση ενεργότητας της νόσου μετά από διακοπή της πονεσιμόδης

Σοβαρή παρόξυνση της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της υποτροπής της νόσου, έχει αναφερθεί σπάνια μετά τη διακοπή ενός τροποποιητή των υποδοχέων S1P. Η πιθανότητα εμφάνισης σοβαρής παρόξυνσης της νόσου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μετά τη διακοπή της θεραπείας με πονεσιμόδη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σοβαρή παρόξυνση ή επανεμφάνιση υψηλής ενεργότητας της νόσου μετά τη διακοπή της πονεσιμόδης και θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία, όπως απαιτείται (βλ. παραπάνω).

Έκδοχα

Λακτόζη

Το Ronovry περιέχει λακτόζη (βλ. παράγραφο 2). Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες

Η πονεσιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχρόνηση λόγω του κινδύνου αθροιστικών ανοσολογικών επιδράσεων κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας και κατά τις εβδομάδες μετά τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT, φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό

Η πονεσιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.4).

B-αποκλειστές

Η αρνητική χρονότροπος επίδραση της συγχρόνησης της πονεσιμόδης και προπρανολόλης αξιολογήθηκε σε μία ειδική φαρμακοδυναμική μελέτη ασφάλειας. Η προσθήκη πονεσιμόδης σε προπρανολόλη σε σταθερή κατάσταση έχει αθροιστική επίδραση στον HR.

Σε μία μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης, το σχήμα της προς τα άνω τιτλοποίησης της πονεσιμόδης (βλ. παράγραφο 4.2) χορηγήθηκε σε συμμετέχοντες που λάμβαναν προπρανολόλη (80 mg) άπαξ ημερησίως σε σταθερή κατάσταση. Σε σύγκριση με την πονεσιμόδη μεμονωμένα, ο συνδυασμός με προπρανολόλη μετά την πρώτη δόση της πονεσιμόδης (2 mg) οδήγησε σε μείωση του μέσου ωριαίου καρδιακού ρυθμού κατά 12,4 bpm (90% CI: -15,6 έως -9,1) και κατά την πρώτη δόση της πονεσιμόδης (20 mg) μετά την προς τα άνω τιτλοποίηση σε μείωση του μέσου ωριαίου καρδιακού ρυθμού κατά 7,4 bpm (90% CI: -10,9 έως -3,9). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική της πονεσιμόδης ή της προπρανολόλης.

Εμβόλια

Οι εμβολιασμοί ενδέχεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί, εάν χορηγηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πονεσιμόδη και για έως 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή της (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους οργανισμούς μπορεί να ενέχει κίνδυνο λοίμωξης και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πονεσιμόδη και για έως 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας με πονεσιμόδη (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην πονεσιμόδη

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς κύριων ενζύμων του CYP ή της UGT δεν είναι πιθανό να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της πονεσιμόδης (βλ. παράγραφο 5.2).

Η συγχορήγηση της πονεσιμόδης με ισχυρούς επαγωγείς πολλαπλών μεταβολικών οδών της πονεσιμόδης (βλ. παράγραφο 5.2) μπορεί να μειώσει τη συστηματική έκθεση της πονεσιμόδης. Δεν είναι σαφές εάν αυτή η μείωση είναι κλινικά σημαντική.

Η πονεσιμόδη δεν αποτελεί υπόστρωμα των μεταφορέων P-gp, BCRP, OATP1B1 ή OATP1B3. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς αυτών των μεταφορέων δεν είναι πιθανό να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της πονεσιμόδης.

Επίδραση της πονεσιμόδης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η πονεσιμόδη και οι μεταβολίτες της δεν είναι πιθανό να επιδείξουν κλινικά σημαντική δυνατότητα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης για τα ένζυμα του CYP ή της UGT ή για μεταφορείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά

Κατά τη συγχορήγηση της πονεσιμόδης με από στόματος ορμονικό αντισυλληπτικό (που περιέχει 1 mg νορεθιστερόνης/νορεθινδρόνης και 35 μg αιθινυλοιστραδιόλης) δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με την πονεσιμόδη. Ως εκ τούτου, η ταυτόχρονη χρήση της πονεσιμόδης δεν αναμένεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά που περιέχουν άλλα προγεσταγόνα. Ωστόσο, δεν αναμένεται επίδραση της πονεσιμόδης στην έκθεσή τους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες

Το Ponvory αντενδείκνυται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.3). Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ponvory σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης και οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον ενδεχόμενο σοβαρό κίνδυνο για το έμβρυο και την ανάγκη για χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πονεσιμόδη. Δεδομένου ότι χρειάζεται περίπου 1 εβδομάδα για την απομάκρυνση της πονεσιμόδης από τον οργανισμό μετά τη διακοπή της θεραπείας, ο ενδεχόμενος κίνδυνος για το έμβρυο ενδέχεται να επιμείνει και οι γυναίκες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου (βλ. παράγραφο 4.4).

Συγκεκριμένα μέτρα περιλαμβάνονται επίσης στη λίστα ελέγχου του Επαγγελματία Υγείας. Τα μέτρα αυτά πρέπει να εφαρμοστούν πριν συνταγογραφηθεί η πονεσιμόδη σε γυναίκες ασθενείς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Όταν η θεραπεία με πονεσιμόδη διακόπτεται για τον προγραμματισμό μιας εγκυμοσύνης, η πιθανή επιστροφή της δραστηριότητας της νόσου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη (βλ. παράγραφο 4.4).

Κύηση

Το Ponvory αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Παρόλο που δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση της πονεσιμόδης σε έγκυες γυναίκες, μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Αν μία γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η πονεσιμόδη πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Θα πρέπει να παρέχονται ιατρικές συμβουλές σχετικά με τον κίνδυνο επιβλαβών επιδράσεων στο έμβρυο που σχετίζονται με τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.3) και θα πρέπει να πραγματοποιούνται εξετάσεις παρακολούθησης.

Με βάση την κλινική εμπειρία σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλον τροποποιητή των υποδοχέων S1P, η χρήση συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μειζόνων συγγενών δυσπλασιών.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η πονεσιμόδη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Μία μελέτη σε θηλάζοντες αρουραίους κατέδειξε απέκκριση της πονεσιμόδης στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το Ponvory δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Η επίδραση της πονεσιμόδης στη γονιμότητα στον άνθρωπο δεν έχει αξιολογηθεί. Τα δεδομένα από προκλινικές μελέτες δεν υποδηλώνουν ότι η πονεσιμόδη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μειωμένης γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Ponvory δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι ρινοφαρυγγίτιδα (19,7%), αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (17,9%) και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (11%).

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με την πονεσιμόδη σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και μη ελεγχόμενες μελέτες επέκτασης ταξινομούνται με βάση τη συχνότητα, με τις πιο συχνές να αναφέρονται πρώτα. Οι συχνότητες ορίστηκαν χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2: Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	ουρολοίμωξη, βρογχίτιδα, γρίπη, ρινίτιδα, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, ιογενής λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, φαρυγγίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, ιογενής λοίμωξη, έρπης ζωστήρας, λαρυγγίτιδα, πνευμονία	

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		λεμφοπενία, αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος	
Ψυχιατρικές διαταραχές		κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		ζάλη, υπαισθησία, υπνηλία, ημικρανία	
Οφθαλμικές διαταραχές		οίδημα της ωχράς κηλίδας	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές			βραδυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές		υπέρταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		δύσπνοια, βήχας	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		δυσπεψία	ξηροστομία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		οσφυαλγία, αρθραλγία, πόνος στα άκρα, διάταση συνδέσμου	διόγκωση άρθρωσης
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		κόπωση, πυρεξία, περιφερικό οίδημα, θωρακική δυσφορία	
Παρακλινικές εξετάσεις	αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, υπερχοληστερολαιμία, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη, τρανσαμινάσες αυξημένες, χοληστερόλη αίματος αυξημένη	υπερκαλιαιμία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Βραδυαρρυθμία

Στη μελέτη Φάσης 3 OPTIMUM (βλ. παράγραφο 5.1), βραδυκαρδία κατά την έναρξη της θεραπείας (φλεβοκομβική βραδυκαρδία/HR μικρότερος από 50 bpm στο ΗΚΓ την ημέρα 1) εμφανίστηκε στο 5,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη σε σύγκριση με το 1,6% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη 14 mg. Οι ασθενείς που παρουσίασαν βραδυκαρδία ήταν γενικά ασυμπτωματικοί. Η βραδυκαρδία απέδραμε σε όλους τους ασθενείς χωρίς παρέμβαση και δεν απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας με πονεσιμόδη. Την ημέρα 1, 3 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη είχαν ασυμπτωματικό HR μετά τη δόση μικρότερο ή ίσο με 40 bpm. Και οι 3 ασθενείς είχαν αρχικό HR μικρότερο από 55 bpm.

Η έναρξη της θεραπείας με πονεσιμόδη έχει συσχετιστεί με παροδικές καθυστερήσεις της AV αγωγιμότητας που ακολουθούν ένα παρόμοιο χρονικό μοτίβο με την παρατηρούμενη μείωση του HR κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης της δόσης. Οι καθυστερήσεις της AV αγωγιμότητας εκδηλώθηκαν ως AV αποκλεισμός πρώτου βαθμού (παρατεταμένο διάστημα PR στο ΗΚΓ), ο οποίος εμφανίστηκε στο 3,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη και στο 1,2% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη 14 mg στη μελέτη OPTIMUM. Στη μελέτη OPTIMUM δεν παρατηρήθηκε AV αποκλεισμός δεύτερου βαθμού τύπου I κατά Mobitz (Wenckebach). Οι διαταραχές της αγωγιμότητας συνήθως ήταν παροδικές, ασυμπτωματικές, απέδραμαν εντός 24 ωρών χωρίς παρέμβαση και δεν απαιτήθηκε διακοπή της θεραπείας με πονεσιμόδη.

Λοιμώξεις

Στη μελέτη Φάσης 3 OPTIMUM (βλ. παράγραφο 5.1), το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων ήταν συγκρίσιμο μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη και εκείνων που έλαβαν τεριφλουνομίδη 14 mg (54,2% έναντι 52,1% αντίστοιχα). Η ρινοφαρυγγίτιδα και οι ιογενείς λοιμώξεις ήταν πιο συχνές στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη. Σοβαρές ή βαριάς μορφής λοιμώξεις εμφανίστηκαν σε ποσοστό 1,6% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη σε σύγκριση με το 0,9% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη 14 mg.

Στη μελέτη OPTIMUM, το ποσοστό των ερπητικών λοιμώξεων δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη και εκείνων που έλαβαν τεριφλουνομίδη 14 mg (4,8%).

Μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων στο αίμα

Στη μελέτη OPTIMUM, το 3,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη σε σύγκριση με κανένα από τους ασθενείς που έλαβαν τεριφλουνομίδη 14 mg, εμφάνισαν αριθμό λεμφοκυττάρων μικρότερο από $0,2 \times 10^9/l$ και οι τιμές γενικά επανήλθαν σε επίπεδα μεγαλύτερα από $0,2 \times 10^9/l$ ενόσω παρέμειναν σε θεραπεία με πονεσιμόδη.

Οίδημα της ωχράς κηλίδας

Στη μελέτη OPTIMUM, οίδημα της ωχράς κηλίδας αναφέρθηκε στο 1,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη σε σύγκριση με κανένα από τους ασθενείς που έλαβαν τεριφλουνομίδη 14 mg.

Αύξηση των ηπατικών ενζύμων

Στη μελέτη OPTIMUM, η ALT αυξήθηκε τρεις και πέντε φορές πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) στο 17,3% και στο 4,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 8,3% και 2,5% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη 14 mg, αντίστοιχα. Η ALT αυξήθηκε οκτώ φορές πάνω από το ULN στο 0,7% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη σε σύγκριση με το 2,1% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη 14 mg. Η πλειοψηφία των αυξήσεων παρατηρήθηκαν εντός 6 ή 12 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Τα επίπεδα της ALT επανήλθαν στο φυσιολογικό μετά από διακοπή της πονεσιμόδης. Οι περισσότερες περιπτώσεις αυξήσεων της ALT $\geq 3 \times ULN$ απέδραμαν κατά τη συνέχιση της θεραπείας με πονεσιμόδη και οι υπόλοιπες περιπτώσεις απέδραμαν με διακοπή της θεραπείας. Στις κλινικές μελέτες η πονεσιμόδη διακόπηκε εάν η αύξηση ήταν μεγαλύτερη από τριπλάσια και ο ασθενής εμφάνιζε συμπτώματα που σχετίζονταν με ηπατική δυσλειτουργία.

Επιληπτικές κρίσεις

Στη μελέτη OPTIMUM, περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων αναφέρθηκαν στο 1,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη, σε σύγκριση με το 0,2% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη 14 mg. Δεν είναι γνωστό εάν αυτά τα συμβάντα συσχετίζονταν με τις επιδράσεις της ΠΣ, με την πονεσιμόδη ή με τον συνδυασμό των δύο.

Επιδράσεις στο αναπνευστικό σύστημα

Δοσοεξαρτώμενες μειώσεις του βιαίως εκπνεόμενου όγκου σε 1 δευτερόλεπτο (FEV₁) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη (βλ. παράγραφο 4.4). Στη μελέτη OPTIMUM, υψηλότερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη (19,4%) εμφάνισαν μεγαλύτερη από 20% μείωση από την αρχική τιμή του προβλεπόμενου ποσοστιαίου FEV₁ σε σύγκριση με το 10,6% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη 14 mg. Η μείωση από την αρχική

τιμή του προβλεπόμενου ποσοστιαίου FEV₁ στα 2 έτη ήταν 8,3% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη σε σύγκριση με το 4,4% στους ασθενείς που έλαβαν τεριφλουνομίδη 14 mg. Οι μεταβολές του FEV₁ και της DL_{CO} φαίνεται να είναι μερικώς αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Στη μελέτη OPTIMUM, 7 ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία με πονεσιμόδη λόγω πνευμονικών ανεπιθύμητων συμβάντων (δύσπνοια). Η πονεσιμόδη έχει ελεγχθεί σε ασθενείς με ΠΣ με ήπιο έως μέτριο άσθμα ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Οι μεταβολές στον FEV₁ ήταν παρόμοιες σε αυτή την υποομάδα σε σύγκριση με την υποομάδα ασθενών χωρίς διαταραχές του πνεύμονα στην έναρξη της μελέτης.

Αυξημένη αρτηριακή πίεση

Στη μελέτη OPTIMUM, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη είχαν μέση αύξηση 2,9 mmHg της συστολικής αρτηριακής πίεσης και 2,8 mmHg της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε σύγκριση με 2,8 mmHg και 3,1 mmHg σε ασθενείς που έλαβαν τεριφλουνομίδη 14 mg, αντίστοιχα. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης με την πονεσιμόδη ανιχνεύθηκε για πρώτη φορά μετά από περίπου 1 μήνα από την έναρξη της θεραπείας και επέμεινε με τη συνέχιση της θεραπείας. Οι τιμές της αρτηριακής πίεσης μετά τη διακοπή της θεραπείας με πονεσιμόδη υποδεικνύουν αναστρεψιμότητα. Υπέρταση αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 10,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη και στο 9,0% των ασθενών που έλαβαν τεριφλουνομίδη 14 mg.

Δερματικό νεόπλασμα

Στη μελέτη OPTIMUM, αναφέρθηκαν μία περίπτωση κακοήθους μελανώματος και δύο περιπτώσεις βασικοκυτταρικού καρκινώματος (0,4%) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη σε σύγκριση με μία περίπτωση βασικοκυτταρικού καρκινώματος (0,2%) σε ασθενείς που έλαβαν τεριφλουνομίδη 14 mg. Έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος δερματικών κακοηθειών σε σχέση με άλλον τροποποιητή των υποδοχέων S1P.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Σε ασθενείς με υπερδοσολογία με πονεσιμόδη, ειδικά κατά την έναρξη/επανάναρξη της θεραπείας, είναι σημαντική η παρατήρηση για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας, καθώς και AV αποκλεισμού της αγωγιμότητας, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει ολονύκτια παρακολούθηση. Απαιτούνται τακτικές μετρήσεις του σφυγμού και της αρτηριακής πίεσης και θα πρέπει να πραγματοποιούνται ΗΚΓ (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1).

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την πονεσιμόδη. Ούτε η διύλιση ούτε η πλασμαφαίρεση θα είχαν ως αποτέλεσμα την ουσιαστική απομάκρυνση της πονεσιμόδης από τον οργανισμό. Η μείωση του καρδιακού ρυθμού που προκαλείται από την πονεσιμόδη μπορεί να αναστραφεί με ατροπίνη.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία με πονεσιμόδη θα πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται γενική υποστηρικτική θεραπεία έως ότου η κλινική τοξικότητα ελαχιστοποιηθεί ή αποδράμει. Συνιστάται να επικοινωνήσετε με το κέντρο δηλητηριάσεων για τη λήψη των πιο πρόσφατων συστάσεων αναφορικά με την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΟΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA50

Μηχανισμός δράσης

Η πονεσιμόδη είναι ένας τροποποιητής των υποδοχέων της 1-φωσφορικής (S1P) σφιγγοσίνης. Η πονεσιμόδη δεσμεύεται με υψηλή συγγένεια στον υποδοχέα 1 της S1P που βρίσκεται στα λεμφοκύτταρα.

Η πονεσιμόδη αναστέλλει την ικανότητα των λεμφοκυττάρων να εξέρχονται από τους λεμφαδένες μειώνοντας τον αριθμό των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα. Ο μηχανισμός με τον οποίο η πονεσιμόδη ασκεί θεραπευτική δράση στην πολλαπλή σκλήρυνση ενδέχεται να περιλαμβάνει τη μείωση της μετανάστευσης των λεμφοκυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ανοσοποιητικό σύστημα

Σε υγιείς εθελοντές, η πονεσιμόδη προκαλεί δόσοεξαρτώμενη μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων στο αίμα από την εφάπαξ δόση των 5 mg και άνω, με τη μεγαλύτερη μείωση να παρατηρείται 6 ώρες μετά τη δόση, η οποία προκαλείται από την αναστρέψιμη δέσμευση των λεμφοκυττάρων στους λεμφικούς ιστούς. Μετά από 7 ημερήσιες δόσεις των 20 mg, η μεγαλύτερη μείωση στον απόλυτο μέσο αριθμό λεμφοκυττάρων ήταν 26% από την αρχική τιμή (650 κύτταρα/μl) και παρατηρήθηκε 6 ώρες μετά τη χορήγηση. Επηρεάζονται τα Β κύτταρα [CD19+] και τα Τ κύτταρα [CD3+] του περιφερικού αίματος, καθώς και τα υποσύνολα των Τ-βοηθητικών κυττάρων [CD3+CD4+] και των Τ-κυτταροτοξικών [CD3+CD8+] κυττάρων, ενώ δεν επηρεάζονται τα NK κύτταρα. Τα Τ-βοηθητικά κύτταρα ήταν πιο ευαίσθητα στις επιδράσεις της πονεσιμόδης σε σύγκριση με τα Τ-κυτταροτοξικά κύτταρα.

Το μοντέλο φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής δείχνει ότι ο αριθμός λεμφοκυττάρων επανήλθε στο φυσιολογικό εύρος σε >90% των υγιών συμμετεχόντων εντός 1 εβδομάδας από τη διακοπή της θεραπείας. Στο πρόγραμμα ανάπτυξης, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος επανήλθε στο φυσιολογικό εύρος εντός 1 εβδομάδας μετά τη διακοπή της πονεσιμόδης.

Στη μελέτη OPTIMUM, ο αριθμός των λεμφοκυττάρων επανήλθε στο φυσιολογικό εύρος στο 94% των ασθενών και σε επίπεδα πάνω από $0,8 \times 10^9$ κύτταρα/l στο 99% των ασθενών στην πρώτη προγραμματισμένη επίσκεψη παρακολούθησης (ημέρα 15) μετά τη διακοπή της θεραπείας με πονεσιμόδη.

Καρδιακή συχνότητα και καρδιακός ρυθμός

Η πονεσιμόδη προκαλεί παροδική δόσοεξαρτώμενη μείωση του HR και καθυστερήσεις της AV αγωγιμότητας κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Οι μειώσεις του HR σταθεροποιήθηκαν σε δόσεις μεγαλύτερες ή ίσες με 40 mg και συμβάντα βραδυαρρυθμίας (AV αποκλεισμός) ανιχνεύθηκαν με υψηλότερη επίπτωση υπό θεραπεία με πονεσιμόδη, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αυτή η επίδραση ξεκινάει εντός της πρώτης ώρας από τη χορήγηση της δόσης και είναι μέγιστη στις 2-4 ώρες μετά τη δόση, ενώ ο HR γενικά επανέρχεται στις τιμές προ της δόσης σε 4-5 ώρες μετά τη δόση την ημέρα 1 και η επίδραση μειώνεται με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση, γεγονός που υποδεικνύει ανοχή.

Με τη σταδιακή προς τα άνω τιτλοποίηση της πονεσιμόδης, οι μειώσεις του HR είναι λιγότερο έντονες ενώ δεν παρατηρήθηκε δεύτερου βαθμού AV αποκλεισμός τύπου II κατά Mobitz ή μεγαλύτερου βαθμού AV αποκλεισμός.

Η μείωση του HR που προκαλείται από την πονεσιμόδη μπορεί να αναστραφεί με ατροπίνη.

Επίδραση στο διάστημα QT/QTc και στην καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Σε μία διεξοδική μελέτη του QT με τις υπερθεραπευτικές δόσεις των 40 mg και 100 mg (2 και 5 φορές, αντίστοιχα, τη συνιστώμενη δόση συντήρησης) πονεσιμόδης σε σταθερή κατάσταση, η θεραπεία με πονεσιμόδη προκάλεσε ήπια παράταση του ατομικά διορθωμένου διαστήματος QT (QTcI), με ανώτερο όριο του αμφίπλευρου 90% διαστήματος εμπιστοσύνης (CI) στα 11,3 ms (40 mg) και 14,0 ms (100 mg). Δεν υπήρχε σταθερό σήμα για αυξημένη επίπτωση έκτοπων τιμών QTcI σχετιζόμενων με τη θεραπεία με πονεσιμόδη, είτε ως απόλυτες τιμές είτε ως μεταβολή σε σχέση με την αρχική τιμή. Με βάση τη σχέση συγκέντρωσης-επίδρασης, δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση στο διάστημα QTc με τη θεραπευτική δόση των 20 mg (βλ. παράγραφο 4.4).

Πνευμονική λειτουργία

Παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες μειώσεις του απόλυτου βιαιώς εκπνεόμενου όγκου σε 1 δευτερόλεπτο σε συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη και ήταν υψηλότερες σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της πονεσιμόδης αξιολογήθηκε στη φάση 3 μελέτη OPTIMUM, μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη ανωτερότητας σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΠΣ (ΥΠΣ) που έλαβαν θεραπεία για 108 εβδομάδες. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με υποτροπιάζουσα πορεία ΠΣ από την έναρξη (RRMS ή SPMS με επάλληλες υποτροπές) και βαθμολογία στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) 0 έως 5,5, οι οποίοι είχαν εμφανίσει τουλάχιστον μία υποτροπή εντός του προηγούμενου έτους ή δύο υποτροπές εντός των προηγούμενων δύο ετών ή είχαν τουλάχιστον μία προσλαμβάνουσα γαδολίνιο (Gd+) βλάβη σε MRI εγκεφάλου εντός των προηγούμενων 6 μηνών ή κατά την έναρξη της μελέτης.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε άπαξ ημερησίως λήψη πονεσιμόδης ή τεριφλουνομίδης 14 mg, ξεκινώντας με τιτλοποίηση της δόσης για 14 ημέρες (βλ. παράγραφο 4.2). Νευρολογικές αξιολογήσεις πραγματοποιήθηκαν κάθε 12 εβδομάδες καθώς και στην περίπτωση πιθανολογούμενης υποτροπής. MRI εγκεφάλου πραγματοποιήθηκαν στην έναρξη της μελέτης και τις Εβδομάδες 60 και 108.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών (ARR) από την έναρξη έως το τέλος της μελέτης (EOS). Στην προκαθορισμένη ιεραρχική αλληλουχία ελέγχου οπισθοχώρησης συμπεριλήφθηκαν το κύριο καταληκτικό σημείο και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία: αθροιστικός αριθμός συνδυασμένων μοναδικών ενεργών βλαβών (CUAL, ορίζεται ως νέες Gd+ T1 βλάβες συν νέες ή διευρυνόμενες T2 βλάβες [χωρίς διπλή καταμέτρηση των βλαβών]) από την έναρξη της μελέτης έως την Εβδομάδα 108, χρόνος έως την επιβεβαιωμένη συσσώρευση αναπηρίας (CDA) στις 12 εβδομάδες από την έναρξη της μελέτης έως την EOS, καθώς και χρόνος έως την CDA στις 24 εβδομάδες από την έναρξη της μελέτης έως την EOS. Ως CDA στις 12 εβδομάδες ορίστηκε η αύξηση κατά τουλάχιστον 1,5 μονάδες στην EDSS για τους συμμετέχοντες με αρχική βαθμολογία EDSS 0 ή η αύξηση κατά τουλάχιστον 1,0 μονάδα στην EDSS για συμμετέχοντες με αρχική βαθμολογία EDSS 1,0 έως 5,0 ή η αύξηση κατά τουλάχιστον 0,5 μονάδες στην EDSS για συμμετέχοντες με αρχική βαθμολογία EDSS $\geq 5,5$ που επιβεβαιώθηκε μετά από 12 εβδομάδες.

Στη μελέτη OPTIMUM, 1.133 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη πονεσιμόδης (N=567) ή τεριφλουνομίδης 14 mg (N=566). Το 86,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη και το 87,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με τεριφλουνομίδη 14 mg ολοκλήρωσαν τη μελέτη σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά της νόσου ήταν καλά εξισορροπημένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Στην έναρξη της μελέτης, η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 37 έτη (τυπική απόκλιση 8,74), το 97% ήταν λευκοί και το 65% ήταν γυναίκες. Η μέση διάρκεια της νόσου ήταν 7,6 έτη, ο μέσος αριθμός υποτροπών το προηγούμενο έτος ήταν 1,3 και η μέση βαθμολογία EDSS ήταν 2,6. Το 57% των ασθενών δεν είχαν λάβει προηγουμένως τροποποιητικές της νόσου θεραπείες (DMT) για την ΠΣ. Στην έναρξη της μελέτης, το 40% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πονεσιμόδη είχαν μία ή περισσότερες Gd+ T1 βλάβες στην MRI εγκεφάλου (μέση τιμή 1,9).

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Η ανάλυση των πληθυσμών των ασθενών με διαφορετικά αρχικά επίπεδα ενεργότητας της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της ενεργής και της εξαιρετικά ενεργής νόσου, έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα της πονεσιμόδης στο κύριο και στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν παρόμοια με αυτή στον συνολικό πληθυσμό.

Πίνακας 3: Αποτελέσματα της μελέτης OPTIMUM για την αποτελεσματικότητα

	Πονεσιμόδη 20 mg	Τεριφλουνομίδη 14 mg
Κλινικό καταληκτικό σημείο	N=567	N=566
Κύριο καταληκτικό σημείο		
Μέσο Ετησιοποιημένο Ποσοστό Υποτροπών ^a	0,202	0,290
Σχετική μείωση του ποσοστού	30,5% (p=0,0003)* (95% CLs: 15,2%, 43,0%)	
Ασθενείς με τουλάχιστον μία επιβεβαιωμένη υποτροπή	29,3%	39,4%
Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
Επιβεβαιωμένη Συσσώρευση Αναπηρίας (CDA) ^b	N=567	N=566
Ασθενείς ^b με CDA στις 12-εβδομάδες	10,8%	13,2%
Σχετική μείωση του κινδύνου ^c	17% (p=0,2939) (95% CLs: -18%, 42%)	
Ασθενείς ^b με CDA στις 24-εβδομάδες	8,7%	10,5%
Σχετική μείωση του κινδύνου ^c	16% (p=0,3720) (95% CLs: -24%, 43%)	
Καταληκτικά σημεία MRI:		
Αθροιστικός αριθμός Συνδυασμένων Μοναδικών Ενεργών Βλαβών (CUAL)	N=539	N=536
Μέσος αριθμός CUAL ανά έτος ^d	1,41	3,16
Σχετική μείωση	56% (p<0,0001)* (95% CLs: 45,8%, 63,6%)	

Όλες οι αναλύσεις βασίζονται στην ομάδα πλήρους ανάλυσης (FAS), που περιλαμβάνει όλους τους τυχαίοποιημένους ασθενείς. Το «N» αναφέρεται στον αριθμό των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν σε κάθε ανάλυση του καταληκτικού σημείου, ανά ομάδα θεραπείας.

^a Ορίζεται ως επιβεβαιωμένες υποτροπές ανά έτος έως το τέλος της μελέτης (μοντέλο αρνητικής διωνυμικής παλινδρόμησης με τις μεταβλητές διαστρωμάτωσης (EDSS ≤ 3,5 έναντι EDSS > 3,5, DMT εντός των τελευταίων 2 ετών πριν από την τυχαιοποίηση [Ναι/Όχι]) και αριθμός υποτροπών στο έτος πριν από την ένταξη στη μελέτη (<=1, >=2) ως συμμεταβλητές)

^b Με βάση τον χρόνο έως το πρώτο συμβάν CDA 12 Εβδομάδων/24 Εβδομάδων έως το τέλος της μελέτης (εκτιμήσεις Kaplan-Meier την Εβδομάδα 108)

^c Ορίζεται ως ο χρόνος έως την CDA 12 Εβδομάδων/24 Εβδομάδων από την έναρξη έως το τέλος της μελέτης (διαστρωματωμένο μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox, τιμή p με βάση τον διαστρωματωμένο έλεγχο log-rank). Δύο προκαθορισμένες μέθοδοι έμμεσης σύγκρισης έδειξαν σταθερή κλινικά σημαντική επίδραση της πονεσιμόδης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στον χρόνο έως την πρώτη CDA 12 εβδομάδων: η Προσαρμοσμένη ως προς την Αντιστοιχία Έμμεση Σύγκριση (MAIC) προσέγγιση έδειξε ότι η πονεσιμόδη μείωσε την CDA 12 εβδομάδων κατά 40% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου: 0,60 [95% CI: 0,34, 1,05]) και η Βασισόμενη σε Μοντέλο Μετα-Ανάλυση (MBMA) έδειξε ότι η πονεσιμόδη μείωσε τον κίνδυνο CDA 12 εβδομάδων κατά 39%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (αναλογία κινδύνου: 0,61 [95% CLs: 0,47, 0,80]).

^d Ορίζεται ως νέες Gd+ T1 βλάβες συν νέες ή διευρυνόμενες T2 βλάβες [χωρίς διπλή καταμέτρηση των βλαβών] ανά έτος από την έναρξη της μελέτης έως την Εβδομάδα 108 (μοντέλο αρνητικής διωνυμικής παλινδρόμησης με τους παράγοντες διαστρωμάτωσης και τις Gd+ T1 βλάβες (παρουσία/απουσία) στην έναρξη της μελέτης ως συμμεταβλητές)

* στατιστικά σημαντικό σύμφωνα με την προκαθορισμένη στρατηγική δοκιμής πολλαπλότητας, CLs: όρια εμπιστοσύνης

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Ronvorg σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πολλαπλή σκλήρυνση (Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της πονεσιμόδης είναι παρόμοια σε υγιή άτομα και άτομα με πολλαπλή σκλήρυνση. Το προφίλ φαρμακοκινητικής της πονεσιμόδης επέδειξε «χαμηλή έως μέτρια» μεταβλητότητα μεταξύ των συμμετεχόντων, περίπου 6% – 33% και «χαμηλή» μεταβλητότητα ενδο-συμμετέχοντα, περίπου 12% – 20%.

Απορρόφηση

Ο χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης της πονεσιμόδης στο πλάσμα είναι 2-4 ώρες μετά τη δόση. Η απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα μίας δόσης 10 mg είναι 83,8%.

Επίδραση της τροφής

Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της πονεσιμόδης, ως εκ τούτου η πονεσιμόδη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα, ο όγκος κατανομής της πονεσιμόδης σε σταθερή κατάσταση είναι 160 l.

Η πονεσιμόδη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με πρωτεΐνες του πλάσματος, (> 99%) και κατανέμεται κυρίως (78,5%) στο κλάσμα του πλάσματος του ολικού αίματος. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η πονεσιμόδη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Βιομετασχηματισμός

Η πονεσιμόδη μεταβολίζεται εκτεταμένα πριν από την απέκκριση στον άνθρωπο, αν και η αμετάβλητη πονεσιμόδη ήταν το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο πλάσμα. Επίσης έχουν ταυτοποιηθεί δύο ανενεργοί κυκλοφορούντες μεταβολίτες στο ανθρώπινο πλάσμα, οι M12 και M13. Ο M13 αντιπροσωπεύει περίπου το 20% και ο M12 το 6% της συνολικής σχετιζόμενης με το φάρμακο έκθεσης. Και οι δύο μεταβολίτες είναι ανενεργοί στους υποδοχείς S1P στις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με τις θεραπευτικές δόσεις της πονεσιμόδης

Μελέτες *in vitro* με ανθρώπινα ηπατικά παρασκευάσματα δείχνουν ότι ο μεταβολισμός της πονεσιμόδης λαμβάνει χώρα μέσω πολλαπλών, διακριτών ενζυμικών συστημάτων, συμπεριλαμβανομένων πολλαπλών CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A και CYP4F12), UGT (κυρίως UGT1A1 και UGT2B7) και μη CYP450 οξειδωτικών ενζύμων, χωρίς σημαντική συμβολή από οποιοδήποτε μεμονωμένο ένζυμο.

Έρευνες *in vitro* δείχνουν ότι στη θεραπευτική δόση των 20 mg άπαξ ημερησίως, η πονεσιμόδη και ο μεταβολίτης της M13 δεν επιδεικνύουν κλινικά σημαντική πιθανότητα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης για τα ένζυμα CYP ή UGT ή τους μεταφορείς.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση, η συνολική κάθαρση της πονεσιμόδης είναι 3,8 l/ώρα. Η ημίσεια ζωή αποβολής μετά από χορήγηση από στόματος είναι περίπου 33 ώρες.

Μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση ^{14}C -πονεσιμόδης, το 57% έως 80% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα (το 16% ως αμετάβλητη πονεσιμόδη) και το 10% έως 18% στα ούρα (χωρίς αμετάβλητη πονεσιμόδη).

Γραμμικότητα

Μετά την από στόματος χορήγηση πονεσιμόδης, η C_{\max} και η AUC αυξήθηκαν σχεδόν αναλογικά προς τη δόση στο δοσολογικό εύρος που μελετήθηκε (1-75 mg). Τα επίπεδα σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 2,0 έως 2,6 φορές υψηλότερα από τα επίπεδα με εφάπαξ δόση και επιτυγχάνονται μετά από 4 ημέρες χορήγησης της δόσης συντήρησης της πονεσιμόδης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Σε ενήλικες συμμετέχοντες με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) με βάση τον τύπο Cockcroft-Gault 30-59 ml/min για τη μέτρια και <30 ml/min για τη σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία), δεν υπήρξαν σημαντικές μεταβολές στην C_{\max} και την AUC της πονεσιμόδης, σε σύγκριση με συμμετέχοντες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl>90 ml/min). Η επίδραση της διύλισης στη φαρμακοκινητική της πονεσιμόδης δεν έχει μελετηθεί. Λόγω του υψηλού βαθμού σύνδεσης της πονεσιμόδης σε πρωτεΐνες του πλάσματος (πάνω από 99%), η διύλιση δεν αναμένεται να μεταβάλλει τη συγκέντρωση της συνολικής και της μη δεσμευμένης πονεσιμόδης, και βάσει αυτών των εκτιμήσεων δεν αναμένονται προσαρμογές της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ενήλικες συμμετέχοντες χωρίς ΠΣ με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A, B και C κατά Child-Pugh, αντίστοιχα, N=8 για κάθε κατηγορία), η $AUC_{0-\infty}$ της πονεσιμόδης αυξήθηκε κατά 1,3, 2,0 και 3,1 φορές, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Με βάση την εκτίμηση της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής σε μια μεγαλύτερη ομάδα συμμετεχόντων (N=1245), συμπεριλαμβανομένων 55 συμμετεχόντων με ΠΣ με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ταξινομημένη με βάση τα κριτήρια της ομάδας εργασίας του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου – Δυσλειτουργία Οργάνου), εκτιμήθηκε μία αύξηση κατά 1,1 φορές της $AUC_{0-\infty}$ της πονεσιμόδης, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Η πονεσιμόδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, καθώς ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να είναι μεγαλύτερος.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh).

Ηλικία

Τα αποτελέσματα από μία ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής έδειξε ότι η ηλικία (εύρος: 17 έως 65 έτη) δεν επηρεάζει σημαντικά τη φαρμακοκινητική της πονεσιμόδης. Η πονεσιμόδη δεν έχει διερευνηθεί σε ηλικιωμένους (>65 ετών).

Φύλο

Το φύλο δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της πονεσιμόδης.

Φυλή

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική μεταξύ των συμμετεχόντων από την Ιαπωνία και Καυκάσιων ή Μαύρων και Λευκών συμμετεχόντων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Στον πνεύμονα, παρατηρήθηκε παροδική επίκτητη πνευμονική ιστοκυττάρωση και αύξηση του βάρους των πνευμόνων σε ποντίκια, αρουραίους και σκύλους μετά από 4 εβδομάδες χορήγησης πονεσιμόδης, συμβάντα τα οποία δεν ήταν πλέον παρόντα ή ήταν λιγότερο έντονα μετά από 13 έως

52 εβδομάδες χορήγησης. Τα επίπεδα χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAELs) για τα ευρήματα στον πνεύμονα εκτιμήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας διάρκειας 4 εβδομάδων σε αρουραίους και σκύλους και συσχετίστηκαν με τιμές C_{max} και AUC_{0-24} παρόμοιες ή κατώτερες από τις συστηματικές εκθέσεις στον άνθρωπο μετά τη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (RHD) των 20 mg/ημέρα.

Στους σκύλους, οι αρτηριακές βλάβες που παρατηρήθηκαν στην καρδιά ήταν απότοκες αιμοδυναμικών μεταβολών. Ο σκύλος είναι γνωστό ότι είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στις αιμοδυναμικές μεταβολές στην καρδιά και η σχετική τοξικότητα μπορεί να είναι ειδική για το είδος και όχι προγνωστική για τον κίνδυνο στον άνθρωπο. Σε σύγκριση με τις συστηματικές εκθέσεις στον άνθρωπο στην RHD των 20 mg/ημέρα, το NOAEL στον σκύλο ήταν 4,3 και 6,2 φορές μεγαλύτερο από τις συστηματικές εκθέσεις στον άνθρωπο με βάση την AUC_{0-24} και τη C_{max} , αντίστοιχα.

Γονοτοξικότητα και καρκινογένεση

Η πονεσιμόδη δεν παρουσίασε γονοτοξική δράση *in vitro* και *in vivo*.

Μελέτες καρκινογένεσης με από στόματος χορήγηση πονεσιμόδης πραγματοποιήθηκαν σε ποντίκια και αρουραίους για έως 2 έτη. Στους αρουραίους δεν παρατηρήθηκαν νεοπλασματικές βλάβες έως την υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε, που αντιστοιχεί σε έκθεση στην πονεσιμόδη στο πλάσμα (AUC) η οποία είναι 18,7 φορές μεγαλύτερη από αυτήν στο άνθρωπο με την RHD των 20 mg. Στους ποντικούς, η πονεσιμόδη αύξησε τη συνολική επίπτωση αιμαγγειοσαρκώματος και αιμαγγειώματος σε όλα τα αρσενικά στα οποία χορηγήθηκε θεραπεία και στα θηλυκά που έλαβαν υψηλές δόσεις. Η χαμηλότερη δόση που ελέγχθηκε στα θηλυκά είναι το επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (NOEL) για καρκινογένεση και η AUC_{0-24} είναι 2,4 φορές μεγαλύτερη από τη συστηματική έκθεση στον άνθρωπο με την RHD των 20 mg.

Γονιμότητα και αναπαραγωγική τοξικότητα

Η πονεσιμόδη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών και θηλυκών αρουραίων σε εκθέσεις στο πλάσμα (AUC) έως περίπου 18 και 31 φορές (για αρσενικά και θηλυκά, αντίστοιχα) υψηλότερες σε σύγκριση με τον άνθρωπο στην RHD των 20 mg/ημέρα.

Όταν η πονεσιμόδη χορηγήθηκε από στόματος σε εγκύους αρουραίους κατά τη διάρκεια της περιόδου της οργανογένεσης, παρατηρήθηκε σοβαρή έκπτωση της επιβίωσης, της ανάπτυξης και της μορφολογικής ανάπτυξης του εμβρύου. Παρατηρήθηκαν επίσης τερατογόνες επιδράσεις με σημαντικές σκελετικές και σπλαχνικές ανωμαλίες. Όταν η πονεσιμόδη χορηγήθηκε από στόματος σε έγκυα κουνέλια κατά τη διάρκεια της περιόδου της οργανογένεσης, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση στις απώλειες μετά την εμφύτευση και στα ευρήματα στο έμβryo (σπλαχνικά και σκελετικά). Η έκθεση στο πλάσμα (AUC) σε αρουραίους και κουνέλια με το NOAEL (1 mg/kg/ημέρα και στα δύο είδη) είναι μικρότερη από αυτήν στον άνθρωπο με την RHD των 20 mg/ημέρα.

Όταν η πονεσιμόδη χορηγήθηκε από στόματος σε θηλυκούς αρουραίους καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας, παρατηρήθηκε μειωμένη επιβίωση των νεογνών και αύξηση του σωματικού βάρους, καθώς και καθυστερημένη σεξουαλική ωρίμανση στους απογόνους στην υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε. Η γονιμότητα των F1 θηλυκών μειώθηκε. Η AUC_{0-24} στο NOAEL των 10 mg/kg/ημέρα είναι 1,2 έως 1,5 φορές υψηλότερη από εκείνη στον άνθρωπο με την RHD των 20 mg/ημέρα. Η πονεσιμόδη ανιχνεύτηκε στο πλάσμα των F1 νεογνών, γεγονός που υποδεικνύει έκθεση από το μητρικό γάλα των μητέρων που θήλαζαν.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας του δισκίου

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Λακτόζη μονοϋδρική
Μαγνήσιο στεατικό
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Ποβιδόνη K30
Ανυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου
Λαουρυλοθειικό νάτριο

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη 2910
Λακτόζη μονοϋδρική
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Τιτανίου διοξείδιο
Τριακετίνη

Ροσνογυ 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Ροσνογυ 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Ροσνογυ 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Ροσνογυ 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Ροσνογυ 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Ροσνογυ 9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Ροσνογυ 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Ροσνογυ 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Η κυψέλη αλουμινίου/αλουμινίου με αφυγραντικό αποτελείται από πλαστικοποιημένη μεμβράνη ψυχρής μορφής από αλουμίνιο με ενσωματωμένο αφυγραντικό και πλαστικοποιημένη διατηρητή μεμβράνη από αλουμίνιο.

Συσκευασία έναρξης θεραπείας

Κάθε συσκευασία κυψέλης των 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων για πρόγραμμα θεραπείας 2-εβδομάδων περιέχει:

- 2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 2 mg
- 2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 3 mg
- 2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 4 mg
- 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 5 mg
- 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 6 mg
- 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 7 mg
- 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 8 mg
- 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 9 mg
- 3 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mg

Ronvory 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (συσκευασία συντήρησης)

Συσκευασία 28 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή. (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Ponvory σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την Εθνική Αρχή για το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Ponvory, όλοι οι επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) που σκοπεύουν να συνταγογραφήσουν το Ponvory θα λάβουν ένα Φάκελο Ενημέρωσης για τους Επαγγελματίες Υγείας, ο οποίος περιέχει τα παρακάτω:

- Πληροφορίες σχετικά με που θα βρίσκεται διαθέσιμη η πιο πρόσφατη Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για το Ponvory

- Λίστα ελέγχου για επαγγελματίες υγείας
- Οδηγό για ασθενείς/φροντιστές
- Κάρτα υπενθύμισης ασθενούς ειδικά για την εγκυμοσύνη.

Λίστα ελέγχου για επαγγελματίες υγείας

Η λίστα ελέγχου για επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να περιέχει τα παρακάτω βασικά μηνύματα:

- Σταδιακή αύξηση της δόσης κατά την έναρξη της θεραπείας:
 - Ξεκινήστε τη θεραπεία την Ημέρα 1 με ένα δισκίο των 2 mg χορηγούμενο από στόματος άπαξ ημερησίως και συνεχίστε με το πρόγραμμα τιτλοποίησης των 14 ημερών που παρουσιάζεται στον ακόλουθο πίνακα:

Ημέρα τιτλοποίησης	Ημερήσια δόση
Ημέρες 1 και 2	2 mg
Ημέρες 3 και 4	3 mg
Ημέρες 5 και 6	4 mg
Ημέρα 7	5 mg
Ημέρα 8	6 mg
Ημέρα 9	7 mg
Ημέρα 10	8 mg
Ημέρα 11	9 mg
Ημέρες 12, 13 και 14	10 mg

Μετά την ολοκλήρωση της τιτλοποίησης της δόσης, η συνιστώμενη δόση συντήρησης του Ponvory είναι ένα δισκίο των 20 mg λαμβανόμενο από στόματος άπαξ ημερησίως.

- Επανεναρξη της θεραπείας με Ponvory μετά από διακοπή κατά τη διάρκεια της περιόδου τιτλοποίησης της δόσης ή της περιόδου συντήρησης:
 - Εάν παραλειφθούν λιγότερες από 4 διαδοχικές δόσεις, συνεχίστε τη θεραπεία με την πρώτη δόση που παραλείφθηκε.
 - Εάν παραλειφθούν 4 ή περισσότερες διαδοχικές δόσεις, ξεκινήστε εκ νέου τη θεραπεία με την ημέρα 1 (2 mg) του σχήματος τιτλοποίησης (νέα συσκευασία έναρξης θεραπείας). Συνιστάται η ίδια παρακολούθηση για την πρώτη δόση όπως και στην έναρξη της θεραπείας όταν παραλείπονται 4 ή περισσότερες διαδοχικές δόσεις Ponvory κατά τη διάρκεια των περιόδων τιτλοποίησης ή συντήρησης.
- Υποχρεωτικές απαιτήσεις πριν από την έναρξη της θεραπείας:

Πριν από την πρώτη δόση του Ponvory

- Διενεργήστε ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) για να προσδιορίσετε εάν απαιτείται παρακολούθηση για την πρώτη δόση. Σε ασθενείς με ορισμένες προϋπάρχουσες παθήσεις συνιστάται παρακολούθηση κατά τη χορήγηση της πρώτης δόσης (βλ. παρακάτω).
- Ελέγξτε τα αποτελέσματα μίας γενικής εξέτασης αίματος (CBC) με καθορισμό τύπου (συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των λεμφοκυττάρων) που πραγματοποιήθηκε εντός 6 μηνών πριν από την έναρξη της θεραπείας ή μετά τη διακοπή της προηγούμενης θεραπείας.
- Διενεργήστε εξέταση ηπατικής λειτουργίας (τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη) εντός 6 μηνών πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- Πραγματοποιήστε αξιολόγηση του βυθού, συμπεριλαμβανομένης της ωχράς κηλίδας, πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η θεραπεία με Ponvory δεν πρέπει να ξεκινάει σε ασθενείς με οίδημα της ωχράς κηλίδας έως την αποδρομή του.
- Πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης πριν από την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.
- Πραγματοποιήστε εξέταση αντισωμάτων έναντι του ιού της ανεμοβλογιάς-έρπητα ζωστήρα (VZV) σε ασθενείς χωρίς ιστορικό ανεμοβλογιάς επιβεβαιωμένο από ΕΥ ή

χωρίς τεκμηρίωση πλήρους κύκλου εμβολιασμού έναντι του VZV. Εάν το αποτέλεσμα είναι αρνητικό, συνιστάται εμβολιασμός έναντι του VZV τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ronvory για την επίτευξη της πλήρους δράσης του εμβολιασμού.

- Η έναρξη της θεραπείας με Ronvory θα πρέπει να καθυστερεί σε ασθενείς με σοβαρή ενεργό λοίμωξη έως την αποδρομή της.
- Ελέγξτε τις τρέχουσες ή τις προηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές. Εάν οι ασθενείς λαμβάνουν αντινεοπλασματικές, ανοσοκατασταλτικές ή ανοσοτροποποιητικές θεραπείες ή εάν υπάρχει ιστορικό προηγούμενης χρήσης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων, εξετάστε τις πιθανές, μη σκοπούμενες αθροιστικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- Ελέγξτε εάν οι ασθενείς λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να επιβραδύνουν τον καρδιακό ρυθμό (HR) ή την κολποκοιλιακή (AV) αγωγιμότητα.

Παρακολούθηση της πρώτης δόσης

- Συνιστάται για ασθενείς με φλεβοκομβική βραδυκαρδία (HR <55 παλμούς ανά λεπτό [bpm]), πρώτου ή δεύτερου βαθμού (τύπου I κατά Mobitz) AV αποκλεισμό ή ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή καρδιακή ανεπάρκεια που εμφανίστηκαν σε διάστημα πάνω από 6 μήνες πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι οποίοι είναι σε σταθερή κατάσταση.
 - Παρακολουθήστε τους ασθενείς για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας για 4 ώρες μετά την πρώτη δόση με τουλάχιστον ωριαίες μετρήσεις του σφυγμού και της αρτηριακής πίεσης.
 - Σε αυτούς τους ασθενείς διενεργήστε ΗΚΓ στο τέλος της 4ωρης περιόδου παρακολούθησης.
 - Παρατείνετε την παρακολούθηση μέχρι την αποδρομή των ευρημάτων εάν:
 - ο HR στις 4 ώρες μετά τη δόση είναι < 45 bpm,
 - ο HR στις 4 ώρες μετά τη δόση είναι στη χαμηλότερη τιμή μετά τη χορήγηση της δόσης, ή
 - το ΗΚΓ στις 4 ώρες μετά τη δόση δείχνει νέα εμφάνιση AV αποκλεισμού δεύτερου ή μεγαλύτερου βαθμού.
 - Εάν απαιτείται φαρμακευτική θεραπεία, συνεχίστε την παρακολούθηση καθ' όλη τη διάρκεια της νύχτας και επαναλάβετε την 4ωρη παρακολούθηση μετά τη δεύτερη δόση.
- Θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή καρδιολόγου πριν από την έναρξη του Ronvory στους παρακάτω ασθενείς για να προσδιοριστεί η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου και η καταλληλότερη στρατηγική παρακολούθησης:
 - Ασθενείς με σημαντική παράταση του διαστήματος QT (QTc >500 ms) ή ασθενείς που λαμβάνουν ήδη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT με γνωστές αρρυθμιογόνες ιδιότητες (κίνδυνος κολιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου).
 - Ασθενείς με κολπικό πτερυγισμό/κολπική μαρμαρυγή ή αρρυθμίες που αντιμετωπίζονται με αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα κατηγορίας Ia (π.χ., κινιδίνη, προκαϊναμίδη) ή κατηγορίας III (π.χ., αμιοδαρόνη, σοταλόλη).
 - Η θεραπεία δεν συνιστάται σε ασθενείς με ασταθή ισχαιμική καρδιοπάθεια, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια που εμφανίστηκε πάνω από 6 μήνες πριν από την έναρξη της θεραπείας, ιστορικό καρδιακής ανακοπής, αγγειοεγκεφαλική νόσο (ΤΙΑ, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο πάνω από 6 μήνες πριν από την έναρξη της θεραπείας) και μη ελεγχόμενη υπέρταση, καθώς αυτοί οι ασθενείς ενδέχεται να έχουν χαμηλή ανοχή στη σημαντική βραδυκαρδία.
 - Ασθενείς με ιστορικό δεύτερου βαθμού AV αποκλεισμού τύπου II κατά Mobitz ή AV αποκλεισμού μεγαλύτερου βαθμού, συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου ή καρδιακού φλεβοκομβοκολπικού αποκλεισμού.
 - Ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας συγκοπής ή συμπτωματικής βραδυκαρδίας.
 - Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με φάρμακα που μειώνουν τον HR (π.χ., β-αποκλειστές, μη διυδροπυριδινικοί αναστολείς των διαύλων ασβεστίου [διλτιαζέμη και

βεραπαμίλη] και άλλα φάρμακα που μπορεί να μειώνουν τον HR, όπως διγοξίνη). Εξετάστε την ανάγκη για μετάβαση σε φαρμακευτικά προϊόντα που δεν μειώνουν τον HR. Η ταυτόχρονη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων κατά την έναρξη του Ponvory μπορεί να σχετίζεται με σοβαρή βραδυκαρδία και καρδιακό αποκλεισμό.

- Το Ponvory αντενδείκνυται στους ακόλουθους ασθενείς:
 - Ασθενείς με υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
 - Ασθενείς σε κατάσταση ανοσοανεπάρκειας.
 - Ασθενείς οι οποίοι, τους τελευταίους 6 μήνες, εμφάνισαν έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΠΙΑ, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία απαιτήσε νοσηλεία, ή καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III ή IV κατά την Καρδιολογική Εταιρεία της Νέας Υόρκης (NYHA).
 - Ασθενείς με δεύτερου βαθμού AV αποκλεισμό τύπου II κατά Mobitz, AV αποκλεισμό τρίτου βαθμού, ή σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, εκτός εάν ο ασθενής έχει λειτουργικό βηματοδότη.
 - Ασθενείς με σοβαρές ενεργές λοιμώξεις και ασθενείς με σοβαρές χρόνιες λοιμώξεις.
 - Ασθενείς με ενεργές κακοήθειες.
 - Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B και C κατά Child-Pugh, αντίστοιχα).
 - Γυναίκες που είναι έγκυες και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.
- Το Ponvory μειώνει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα. Σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να ελέγχονται τα αποτελέσματα μίας γενικής εξέτασης αίματος (CBC) με καθορισμό τύπου (συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των λεμφοκυττάρων) που πραγματοποιήθηκε εντός 6 μηνών πριν από την έναρξη της θεραπείας ή μετά τη διακοπή της προηγούμενης θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συνιστάται επίσης περιοδικά οι αξιολογήσεις των CBC. Οι απόλυτοι αριθμοί λεμφοκυττάρων $<0,2 \times 10^9/l$, εάν επιβεβαιωθούν, θα πρέπει να οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας με Ponvory έως την επίτευξη επιπέδου $> 0,8 \times 10^9/l$, μετά την οποία μπορεί να εξεταστεί η επανέναρξη του Ponvory.
- Το Ponvory έχει ανοσοκατασταλτική δράση που προδιαθέτει τους ασθενείς σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων, που μπορεί να είναι θανατηφόρες και ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης κακοηθειών, ιδίως αυτών του δέρματος. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, ειδικά εκείνοι με συνυπάρχουσες παθήσεις ή γνωστούς παράγοντες κινδύνου, όπως προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων ή κακοηθειών, κατά περίπτωση.
 - Καθυστερήστε την έναρξη της θεραπείας με το Ponvory σε ασθενείς με σοβαρές ενεργές λοιμώξεις έως την αποδρομή τους. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναστολής της θεραπείας κατά τη διάρκεια σοβαρής λοίμωξης. Οι αντινεοπλασματικές, ανοσοτροποποιητικές ή ανοσοκατασταλτικές θεραπείες πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή λόγω του κινδύνου αθροιστικών ανοσολογικών επιδράσεων, ακόμα και σε ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης χρήσης. Για τον ίδιο λόγο, η απόφαση για χρήση παρατεταμένης συγχωρηγούμενης θεραπείας με κορτικοστεροειδή θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από προσεκτική εξέταση και ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο τρόπος δράσης των φαρμακευτικών προϊόντων με παρατεταμένη ανοσολογική επίδραση θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη μετάβαση από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.
 - Συνιστάται επαγρύπνηση για δερματικές κακοήθειες. Προειδοποιήστε τους ασθενείς ώστε να αποφεύγουν την έκθεση στο ηλιακό φως και στην ακτινοβολία UV χωρίς προστασία. Οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν συγχωρηγούμενη φωτοθεραπεία με υπεριώδης ακτινοβολία B (UVB) ή ψωραλένιο και φωτοχημειοθεραπεία με υπεριώδης ακτινοβολία A (PUVA). Οι ασθενείς με προϋπάρχουσες δερματικές διαταραχές και οι ασθενείς με νέες ή μεταβαλλόμενες δερματικές βλάβες θα πρέπει να παραπέμπονται σε δερματολόγο για να καθοριστεί η κατάλληλη παρακολούθηση.

- Στους ασθενείς θα πρέπει να δίδεται οδηγία να αναφέρουν τα σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων αμέσως στον συνταγογράφο ιατρό τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Ronvory. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης.
 - Εάν πιθανολογείται κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα (CM), η θεραπεία με Ronvory θα πρέπει να αναστέλλεται έως τον αποκλεισμό της κρυπτοκοκκικής λοίμωξης. Σε περίπτωση διάγνωσης CM, θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανατηφόρου CM και διάχυτων κρυπτοκοκκικών λοιμώξεων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με άλλους τροποποιητές των υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1P).

- Οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για κλινικά σημεία και συμπτώματα ή ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία (MRI) που υποδηλώνουν προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML), μία ευκαιριακή ιογενή λοίμωξη του εγκεφάλου που προκαλείται από τον ιό John Cunningham polyoma. Εάν πιθανολογείται PML, η θεραπεία με το Ronvory θα πρέπει να αναστέλλεται έως τον αποκλεισμό της PML. Σε περίπτωση επιβεβαίωσης της PML, η θεραπεία με το Ronvory θα πρέπει να διακοπεί.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις PML σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με άλλους τροποποιητές των υποδοχέων της S1P και άλλες θεραπείες για την πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ).

- Η χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους οργανισμούς μπορεί να ενέχει κίνδυνο λοίμωξης και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ronvory και για έως 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Εάν απαιτείται ανοσοποίηση με εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους οργανισμούς, η θεραπεία με Ronvory θα πρέπει να διακοπεί από 1 εβδομάδα πριν έως 4 εβδομάδες μετά τον προγραμματισμένο εμβολιασμό.
- Σε όλους τους ασθενείς συνιστάται οφθαλμολογική αξιολόγηση του βυθού, συμπεριλαμβανομένης της ωχράς κηλίδας:
 - Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ronvory.
 - Οποιαδήποτε στιγμή εάν ένας ασθενής αναφέρει οποιαδήποτε μεταβολή στην όραση ενόσω λαμβάνει θεραπεία με Ronvory. Η θεραπεία με πονεσιμόδη δεν θα πρέπει να ξεκινάει σε ασθενείς με οίδημα της ωχράς κηλίδας έως την αποδρομή του. Οι ασθενείς που εμφανίζουν οπτικά συμπτώματα οιδήματος της ωχράς κηλίδας θα πρέπει να αξιολογούνται. Σε περίπτωση επιβεβαίωσης οιδήματος της ωχράς κηλίδας, η θεραπεία με Ronvory θα πρέπει να διακόπτεται. Μετά την αποδρομή του οιδήματος της ωχράς κηλίδας, θα πρέπει να εξετάζονται τα δυνητικά οφέλη και οι δυνητικοί κίνδυνοι του Ronvory πριν από την επανέναρξη της θεραπείας.
 - Οι ασθενείς με ιστορικό ραγοειδίτιδας ή σακχαρώδους διαβήτη θα πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικές εξετάσεις του βυθού, συμπεριλαμβανομένης της ωχράς κηλίδας, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ronvory, καθώς και σε αξιολογήσεις παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Το Ronvory αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.
 - Πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η δοκιμασία κύησης πρέπει να επαναλαμβάνεται σε κατάλληλα διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
 - Πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ronvory, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την πιθανότητα σοβαρού κινδύνου για το έμβρυο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ronvory, που διευκολύνεται μέσω της κάρτας υπενθύμισης ασθενούς ειδικά για την εγκυμοσύνη.

- Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ponvory και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας.
 - Η θεραπεία με Ponvory πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 1 εβδομάδα πριν από την προσπάθεια σύλληψης.
 - Η ενεργότητα της νόσου μπορεί να επανεμφανιστεί όταν διακόπτεται η θεραπεία με Ponvory λόγω εγκυμοσύνης ή προσπάθειας σύλληψης.
 - Εάν μία γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το Ponvory πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Θα πρέπει να παρέχονται ιατρικές συμβουλές σχετικά με τον κίνδυνο επιβλαβών επιδράσεων στο έμβryo που σχετίζονται με τη θεραπεία με Ponvory και θα πρέπει να πραγματοποιούνται εξετάσεις παρακολούθησης.
 - Το Ponvory δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.
 - Οι ιατροί ενθαρρύνονται να εντάσσουν τις έγκυες ασθενείς στο μητρώο Ενισχυμένης Παρακολούθησης Εκβάσεων Εγκυμοσύνης (POEM) του Ponvory, ή οι έγκυες γυναίκες μπορούν να εντάσσονται από μόνες τους.
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν Ponvory ενδέχεται να παρατηρηθεί αύξηση των τρανσαμινασών και της χολερυθρίνης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να ελέγχονται τα αποτελέσματα εξέτασης της ηπατικής λειτουργίας που πραγματοποιήθηκε εντός των τελευταίων 6 μηνών. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ponvory θα πρέπει να παρακολουθούνται για ηπατοτοξικότητα και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν επιβεβαιωθεί σημαντική ηπατική βλάβη (π.χ., αμινοτρανσφεράση της αλανίνης [ALT] μεγαλύτερη από 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) και ολική χολερυθρίνη μεγαλύτερη από 2 φορές το ULN).
 - Το Ponvory μπορεί να προκαλέσει έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ponvory θα πρέπει να πραγματοποιείται σπυρομετρική αξιολόγηση της αναπνευστικής λειτουργίας, εάν ενδείκνυται κλινικά.
 - Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ponvory.
 - Έχουν αναφερθεί επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ponvory. Οι ιατροί θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για επιληπτικές κρίσεις, ειδικά στους ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή οικογενειακό ιστορικό επιληπτικών κρίσεων.
 - Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) σε ασθενείς που λάμβαναν τροποποιητή των υποδοχέων SIP. Εάν ένας ασθενής που λαμβάνει θεραπεία με Ponvory αναπτύξει μη αναμενόμενα νευρολογικά ή ψυχιατρικά σημεία ή συμπτώματα, σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν αυξημένη ενδοκράνια πίεση, ή επιταχυνόμενη νευρολογική επιδείνωση, θα πρέπει να προγραμματιστεί αμέσως πλήρης κλινική και νευρολογική εξέταση και θα πρέπει να εξετάζεται επίσης το ενδεχόμενο διενέργειας MRI. Τα συμπτώματα του PRES είναι συνήθως αναστρέψιμα αλλά ενδέχεται να εξελιχθούν σε ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλική αιμορραγία. Η καθυστέρηση στη διάγνωση και στη θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμα νευρολογικά επακόλουθα. Σε περίπτωση που πιθανολογείται PRES, η θεραπεία με Ponvory θα πρέπει να διακόπτεται.

Οδηγός για ασθενείς/φροντιστές

Ο Οδηγός για Ασθενείς/Φροντιστές πρέπει να περιέχει τα παρακάτω βασικά μηνύματα:

- Τι είναι το Ponvory και πώς δρα.
- Τι είναι η πολλαπλή σκλήρυνση.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να διαβάσουν προσεκτικά το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία και θα πρέπει να το φυλάζουν σε περίπτωση που χρειαστεί να ανατρέξουν σε αυτό κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

- Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε ΗΚΓ πριν από τη λήψη της πρώτης δόσης του Ronvory για να διαπιστωθεί εάν απαιτείται παρακολούθηση για την πρώτη δόση. Ένα ΗΚΓ θα πρέπει επίσης να διενεργείται πριν από την επανέναρξη της θεραπείας όταν παραλείπονται 4 ή περισσότερες διαδοχικές δόσεις.
 - Κατά την έναρξη της θεραπείας με Ronvory, οι ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιήσουν μία συσκευασία έναρξης θεραπείας και θα πρέπει να ακολουθήσουν το σχήμα τιτλοποίησης των 14 ημερών.
 - Οι ασθενείς θα πρέπει να αναφέρουν αμέσως στον συνταγογράφο ιατρό τους οποιαδήποτε σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν βραδύ HR (π.χ., ζάλη, ίλιγγος, ναυτία και αίσθημα παλμών) μετά την πρώτη δόση του Ronvory.
 - Οι ασθενείς θα πρέπει να επικοινωνήσουν με τον συνταγογράφο ιατρό τους σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας (δηλ., εάν έχουν παραλειφθεί 4 ή περισσότερες διαδοχικές δόσεις). Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να ξεκινήσουν εκ νέου τη θεραπεία με Ronvory χωρίς να ζητήσουν τη συμβουλή του συνταγογράφου ιατρού τους, καθώς μπορεί να χρειάζεται να ξεκινήσουν εκ νέου τη θεραπεία με νέα συσκευασία έναρξης θεραπείας.
 - Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν μια πρόσφατη (δηλαδή, εντός 6 μηνών ή μετά τη διακοπή της προηγούμενης θεραπείας) εξέταση αίματος των αιμοσφαιρίων πριν από τη λήψη της πρώτης δόσης του Ronvory.
 - Οι ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει λοίμωξη από VZV (ανεμοβλογιά) ή δεν έχουν εμβολιαστεί προηγουμένως κατά του VZV θα πρέπει να εξετάζονται και αν χρειάζεται συνιστάται να εμβολιαστούν τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας με Ronvory.
 - Οι ασθενείς θα πρέπει να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε σημεία και συμπτώματα λοίμωξης στον συνταγογράφο ιατρό τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ronvory και για έως 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Ronvory.
 - Η όραση του ασθενούς θα πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να αναφέρουν αμέσως στον συνταγογράφο ιατρό τους οποιαδήποτε σημεία και συμπτώματα διαταραχής της όρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ronvory και για έως 1 εβδομάδα μετά το τέλος της θεραπείας.
 - Το Ronvory δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να:
 - Ενημερώνονται από τον συνταγογράφο ιατρό τους σχετικά με τον κίνδυνο επιβλαβών επιδράσεων στο έμβρυο που σχετίζεται με τη θεραπεία με Ronvory τόσο πριν από την έναρξη της θεραπείας όσο και σε τακτά διαστήματα μετέπειτα.
 - Έχουν αρνητικό αποτέλεσμα σε δοκιμασία κύησης πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ronvory.
 - Χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ronvory και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά το τέλος της θεραπείας με Ronvory. Συνιστάται στους ασθενείς να μιλήσουν στον ιατρό τους σχετικά με αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης.
 - Ενημερώνονται από τον συνταγογράφο ιατρό τους ότι η ενεργότητα της νόσου μπορεί να επανεμφανιστεί όταν διακόπτεται η θεραπεία με Ronvory λόγω εγκυμοσύνης ή προσπάθειας σύλληψης.
 - Αναφέρουν αμέσως στον συνταγογράφο ιατρό τους τυχόν εγκυμοσύνη (εκούσια ή ακούσια) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ronvory ή για έως 1 εβδομάδα μετά το τέλος της θεραπείας με Ronvory.
 - Σταματήσουν αμέσως τη θεραπεία με Ronvory εάν μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
 - Μην χρησιμοποιούν το Ronvory κατά τη διάρκεια του θηλασμού.
- Ανατρέξτε στην κάρτα υπενθύμισης ασθενούς ειδικά για την εγκυμοσύνη για περισσότερες πληροφορίες και οδηγίες σχετικά με την αντισύλληψη, την εγκυμοσύνη και τον θηλασμό.
- Πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιούνται δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας. Οι ασθενείς θα πρέπει αμέσως να αναφέρουν στον συνταγογράφο ιατρό τους οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία (π.χ., ναυτία,

έμετος, στομαχικό άλγος, κούραση, απώλεια της όρεξης, κιτρίνισμα του λευκού μέρους των οφθαλμών, σκουρόχρωμα ούρα).

- Οι ασθενείς θα πρέπει αμέσως να αναφέρουν στον συνταγογράφο ιατρό τους οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα νέων ή επιδεινούμενων αναπνευστικών προβλημάτων (π.χ., δύσπνοια).
- Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ponvory.
- Έχουν αναφερθεί καρκίνοι του δέρματος σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Ponvory. Οι ασθενείς θα πρέπει να περιορίζουν την έκθεσή τους στο ηλιακό φως και στην ακτινοβολία UV, για παράδειγμα, φορώντας προστατευτικά ρούχα και εφαρμόζοντας τακτικά αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν αμέσως τον συνταγογράφο ιατρό τους σε περίπτωση εμφάνισης δερματικών οζιδίων (π.χ., γυαλιστερά, μαργαριταροειδή οζίδια), κηλίδων ή ανοιχτών πληγών που δεν επουλώνονται εντός εβδομάδων. Τα συμπτώματα του καρκίνου του δέρματος μπορεί να περιλαμβάνουν μη φυσιολογική ανάπτυξη ή αλλαγές στον ιστό του δέρματος (π.χ., ασυνήθιστοι σπίλοι) με μεταβαλλόμενο χρώμα, σχήμα ή μέγεθος με την πάροδο του χρόνου.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν τον συνταγογράφο ιατρό τους σχετικά με προϋπάρχον ιστορικό ή οικογενειακό ιστορικό επιληψίας.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να αναφέρουν αμέσως στον συνταγογράφο ιατρό τους οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν PRES (δηλ., αιφνίδια σοβαρή κεφαλαλγία, αιφνίδια σύγχυση, αιφνίδια απώλεια της όρασης ή άλλες μεταβολές στην όραση, επιληπτική κρίση).

Κάρτα υπενθύμισης ασθενούς ειδικά για την εγκυμοσύνη

Η κάρτα υπενθύμισης ασθενούς ειδικά για την εγκυμοσύνη για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να περιέχει τα παρακάτω βασικά μηνύματα:

- Το Ponvory αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.
- Οι συνταγογράφοντες ιατροί θα παρέχουν συμβουλές πριν από την έναρξη της θεραπείας και εν συνεχεία σε τακτική βάση σχετικά με τις επιβλαβείς επιδράσεις του Ponvory στο έμβρυο καθώς και τις απαιτούμενες ενέργειες για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου.
- Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ponvory και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά τη λήξη της θεραπείας. Συνιστάται στους ασθενείς να μιλήσουν στον ιατρό τους σχετικά με αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης.
- Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ponvory πρέπει να διενεργηθεί δοκιμασία κύησης και τα αρνητικά αποτελέσματα πρέπει να επαληθευτούν από τον συνταγογράφο ιατρό. Η δοκιμασία κύησης πρέπει να επαναλαμβάνεται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Εάν μία γυναίκα μείνει έγκυος, υποψιάζεται ότι είναι έγκυος ή αποφασίσει να μείνει έγκυος, η θεραπεία με Ponvory πρέπει να διακοπεί αμέσως και να ζητηθεί ιατρική συμβουλή σχετικά με τον κίνδυνο επιβλαβών επιδράσεων στο έμβρυο. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται εξετάσεις παρακολούθησης. Οι ασθενείς θα πρέπει να αναφέρουν αμέσως στον συνταγογράφο ιατρό τους τυχόν εγκυμοσύνη (εκούσια ή ακούσια) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ponvory ή για έως 1 εβδομάδα μετά το τέλος της θεραπείας με Ponvory.
- Η θεραπεία με Ponvory πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 1 εβδομάδα πριν από την προσπάθεια σύλληψης.
- Η ενεργότητα της νόσου μπορεί να επανεμφανιστεί όταν διακόπτεται η θεραπεία με Ponvory λόγω εγκυμοσύνης ή προσπάθειας σύλληψης.
- Οι γυναίκες που εκτίθενται στο Ponvory κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ενθαρρύνονται να εγγραφούν στο μητρώο Ενισχυμένης Παρακολούθησης Εκβάσεων Εγκυμοσύνης (POEM) του Ponvory το οποίο παρακολουθεί την έκβαση της εγκυμοσύνης.
- Το Ponvory δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Ponvory 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 6 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
πονεσιμόδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 2 mg περιέχει 2 mg πονεσιμόδης

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 3 mg περιέχει 3 mg πονεσιμόδης

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 4 mg περιέχει 4 mg πονεσιμόδης

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 5 mg περιέχει 5 mg πονεσιμόδης

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 6 mg περιέχει 6 mg πονεσιμόδης

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 7 mg περιέχει 7 mg πονεσιμόδης

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 8 mg περιέχει 8 mg πονεσιμόδης

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 9 mg περιέχει 9 mg πονεσιμόδης ή

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 10 mg περιέχει 10 mg πονεσιμόδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Συσκευασία έναρξης θεραπείας

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε συσκευασία 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων για ένα πρόγραμμα θεραπείας
2 εβδομάδων περιέχει:

2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Ponvory των 2 mg

- 2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Ponvory των 3 mg
- 2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Ponvory των 4 mg
- 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Ponvory των 5 mg
- 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Ponvory των 6 mg
- 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Ponvory των 7 mg
- 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Ponvory των 8 mg
- 1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Ponvory των 9 mg
- 3 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Ponvory των 10 mg

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1550/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Ponvory 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 6 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
πονεσιμόδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Συσκευασία έναρξης θεραπείας

Κάθε συσκευασία 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων για ένα πρόγραμμα θεραπείας 2 εβδομάδων περιέχει:

2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Ponvory των 2 mg
2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Ponvory των 3 mg
2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Ponvory των 4 mg
1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Ponvory των 5 mg
1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Ponvory των 6 mg
1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Ponvory των 7 mg
1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Ponvory των 8 mg
1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Ponvory των 9 mg
3 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Ponvory των 10 mg

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

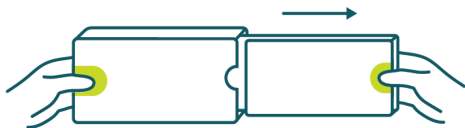
Για από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

(1) Πιέστε και κρατήστε



(2) Τραβήξτε προς τα έξω



6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1550/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

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

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Ronvory 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 6 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
πονεσιμόδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Λαμβάνετε 1 δισκίο ημερησίως

Γυρίστε για να ανοίξει



Διπλώστε για να κλείσει



Ημερομηνία έναρξης

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

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER) ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (3 συσκευασίες κυψέλης σφραγισμένες σε εσωτερική αναδιπλούμενη θήκη)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Ponvory 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 6 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ponvory 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
πονεσιμόδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ 20 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Ronvory 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
πονεσιμόδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg πονεσιμόδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1550/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ 20 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Ronvory 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
πονεσιμόδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 20 mg πονεσιμόδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

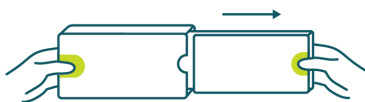
Για από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

(1) Πιέστε και κρατήστε



(2) Τραβήξτε προς τα έξω



6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1550/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΑΝΑΔΙΠΛΟΥΜΕΝΗ ΘΗΚΗ 20 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Ronvory 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
πνευμασιμόδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Λαμβάνετε 1 δισκίο ημερησίως

Γυρίστε για να ανοίξει



Διπλώστε για να κλείσει



Ημερομηνία έναρξης

ΕΒΔΟΜΑΔΑ 1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

ΕΒΔΟΜΑΔΑ 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

ΕΒΔΟΜΑΔΑ 3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

ΕΒΔΟΜΑΔΑ 4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER) 20 mg (2 συσκευασίες κυψέλης σφραγισμένες σε εσωτερική αναδιπλούμενη θήκη)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Ponvory 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
πνευμασιμώδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen-Cilag International NV

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Ronvory 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 6 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Ronvory 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
πονεσιμόδη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Ronvory και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ronvory
3. Πώς να πάρετε το Ronvory
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ronvory
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ronvory και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Ronvory

Το Ronvory περιέχει τη δραστική ουσία πονεσιμόδη. Η πονεσιμόδη ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται τροποποιητές των υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1P).

Ποια είναι η χρήση του Ronvory

Το Ronvory χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με υποτροπιάζουσες μορφές πολλαπλής σκλήρυνσης (ΥΠΣ) με ενεργή νόσο. Η ενεργός νόσος στην ΥΠΣ είναι όταν υπάρχουν υποτροπές ή όταν τα αποτελέσματα της MRI (μαγνητική τομογραφία) δείχνουν σημεία φλεγμονής.

Τι είναι η πολλαπλή σκλήρυνση

Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) προσβάλλει τα νεύρα στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό (το κεντρικό νευρικό σύστημα).

Στην ΠΣ, το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού (ένα από τα κύρια αμυντικά συστήματα του οργανισμού) δεν λειτουργεί σωστά. Το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε ένα προστατευτικό κάλυμμα των νευρικών κυττάρων που ονομάζεται έλυτρο μυελίνης – αυτό προκαλεί φλεγμονή. Αυτή

η διάσπαση του ελύτρου της μυελίνης (ονομάζεται απομυελίνωση) διακόπτει τη σωστή λειτουργία των νευρών.

Τα συμπτώματα της ΠΣ εξαρτώνται από το μέρος του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού που προσβάλλεται. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν προβλήματα με τη βάδιση και την ισορροπία, αδυναμία, μούδιασμα, διπλωπία και θαμπή όραση, μειωμένο συντονισμό και προβλήματα της ουροδόχου κύστης.

Τα συμπτώματα μίας υποτροπής μπορεί να υποχωρήσουν πλήρως στο τέλος της υποτροπής – αλλά ορισμένα προβλήματα ενδέχεται να παραμείνουν.

Πώς δρα το Ponvory

Το Ponvory μειώνει τα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα, τα οποία είναι λευκά αιμοσφαίρια που περιλαμβάνονται στο ανοσοποιητικό σύστημα. Αυτό το επιτυγχάνει διατηρώντας τα λεμφοκύτταρα στα λεμφικά όργανα (λεμφαδένες). Αυτό σημαίνει ότι λιγότερα λεμφοκύτταρα είναι διαθέσιμα για να επιτεθούν στον έλυτρο μυελίνης γύρω από τα νεύρα του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού.

Μειώνοντας τη νευρική βλάβη σε ασθενείς με ΠΣ μειώνεται ο αριθμός των προσβολών (υποτροπών) και επιβραδύνεται η επιδείνωση της νόσου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ponvory

Μην πάρετε το Ponvory

- σε περίπτωση αλλεργίας στην πονεσιμόδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν ο επαγγελματίας υγείας σας έχει ενημερώσει ότι έχετε σοβαρά εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα
- εάν έχετε υποστεί καρδιακή προσβολή, πόνο στο θώρακα που ονομάζεται ασταθής στηθάγχη, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή μίνι αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ΠΠΕ) ή ορισμένους τύπους καρδιακής ανεπάρκειας τους τελευταίους 6 μήνες
- εάν έχετε ορισμένους τύπους καρδιακού αποκλεισμού (μη φυσιολογική απεικόνιση στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα), συνήθως με αργό καρδιακό παλμό) ή ακανόνιστο ή μη φυσιολογικό καρδιακό παλμό (αρρυθμία), εκτός εάν έχετε βηματοδότη.
- εάν έχετε σοβαρή ενεργή λοίμωξη ή ενεργή χρόνια λοίμωξη
- εάν έχετε ενεργό καρκίνο
- εάν έχετε μέτρια ή σοβαρά ηπατικά προβλήματα
- εάν είστε έγκυος ή γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη.

Αν δεν είστε βέβαιοι για το αν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Ponvory.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Ponvory εάν:

- έχετε ακανόνιστο ή μη φυσιολογικό ή αργό καρδιακό παλμό
- είχατε ποτέ υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλα νοσήματα που σχετίζονται με τα αιμοφόρα αγγεία στον εγκέφαλο
- έχετε ποτέ εμφανίσει αιφνίδια λιποθυμία ή απώλεια συνείδησης (συγκοπή)
- έχετε πυρετό ή λοίμωξη
- έχετε ένα ανοσοποιητικό σύστημα που δεν λειτουργεί κανονικά λόγω κάποιας νόσου ή της λήψης φαρμάκων που αποδυναμώνουν το ανοσοποιητικό σύστημα.
- δεν έχετε περάσει ανεμοβλογιά ή δεν έχετε λάβει ένα εμβόλιο κατά την ανεμοβλογιάς. Ο γιατρός σας ενδέχεται να διενεργήσει αιματολογική εξέταση για τον ιό της ανεμοβλογιάς. Ίσως χρειαστεί να λάβετε τον πλήρη κύκλο εμβολίων κατά της ανεμοβλογιάς και εν συνεχεία να περιμένετε 1 μήνα πριν αρχίσετε να παίρνετε το Ponvory.

- έχετε αναπνευστικά προβλήματα (όπως σοβαρή αναπνευστική νόσος, πνευμονική ίνωση ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια)
- έχετε προβλήματα με το συκώτι
- έχετε διαβήτη. Η πιθανότητα εμφάνισης οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλέπε παρακάτω) είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με διαβήτη.
- έχετε οφθαλμολογικά προβλήματα – ιδίως μία φλεγμονή των ματιών που ονομάζεται ραγοειδίτιδα
- έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση.

Αν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή αν δεν είστε βέβαιοι), απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Ponvory.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ενόσω παίρνετε Ponvory:

Βραδύς καρδιακός ρυθμός (βραδυκαρδία ή βραδυαρρυθμία)

Το Ponvory μπορεί να επιβραδύνει τον καρδιακό ρυθμό – ειδικά μετά τη λήψη της πρώτης δόσης σας. Θα πρέπει να υποβληθείτε σε ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ, έλεγχος της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς) πριν πάρετε την πρώτη δόση του Ponvory ή πριν ξεκινήσετε εκ νέου το Ponvory μετά από μια διακοπή στη θεραπεία.

- Εάν διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω επιβράδυνσης του καρδιακού ρυθμού, ο γιατρός σας μπορεί να παρακολουθεί τον καρδιακό σας ρυθμό και την αρτηριακή σας πίεση για τουλάχιστον 4 ώρες μετά τη λήψη της πρώτης δόσης του Ponvory.
- Θα υποβληθείτε επίσης σε ΗΚΓ στο τέλος των 4 ωρών. Εάν εξακολουθείτε να εμφανίζετε πολύ βραδύ ή μειωμένο καρδιακό ρυθμό, μπορεί να χρειαστεί να υποβληθείτε σε παρακολούθηση έως ότου αυτά υποχωρήσουν.

Λοιμώξεις

Το Ponvory μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Το Ponvory μειώνει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων στο αίμα σας. Αυτά τα κύτταρα καταπολεμούν τις λοιμώξεις. Οι αριθμοί τους επανέρχονται στο φυσιολογικό μέσα σε 1 εβδομάδα από τη διακοπή της θεραπείας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγξει μία πρόσφατη εξέταση αίματος των αιμοσφαιρίων σας πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το Ponvory.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Ponvory ή 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Ponvory:

- πυρετός
- κούραση
- σωματικοί πόνοι
- ρίγη
- ναυτία
- έμετος
- πονοκέφαλος με πυρετό, δυσκαμψία στον αυχένα, ευαισθησία στο φως, ναυτία, σύγχυση, (αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μηνιγγιτίτιδας, η οποία είναι μία λοίμωξη της επένδυσης γύρω από τον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό).

Οίδημα της ωχράς κηλίδας

Το Ponvory μπορεί να προκαλέσει ένα πρόβλημα στην όρασή σας που ονομάζεται οίδημα της ωχράς κηλίδας (συσσώρευση υγρού στο πίσω μέρος του ματιού (αμφιβληστροειδής) που μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στην όραση, συμπεριλαμβανομένης της τύφλωσης).

Τα συμπτώματα του οιδήματος της ωχράς κηλίδας μπορεί να είναι παρόμοια με τα συμπτώματα στην όραση μίας κρίσης της ΠΣ (ονομάζεται οπτική νευρίτιδα). Στην αρχή ενδέχεται να μην υπάρχουν

καθόλου συμπτώματα. Ενημερώστε οπωσδήποτε τον γιατρό σας για οποιεσδήποτε αλλαγές στην όραση σας. Εάν εμφανιστεί οίδημα της ωχράς κηλίδας, συνήθως ξεκινά τους πρώτους 6 μήνες αφού αρχίσετε να παίρνετε το Ponvory.

Ο γιατρός θα πρέπει να ελέγξει την όρασή σας πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το Ponvory και οποιαδήποτε στιγμή παρατηρήσετε μεταβολές στην όραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο κίνδυνος εμφάνισης οιδήματος της ωχράς κηλίδας είναι υψηλότερος εάν έχετε διαβήτη ή είχατε μία φλεγμονή των ματιών που ονομάζεται ραγοειδίτιδα.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- θαμπή όραση ή σκιές στο κέντρο της όρασής σας
- ένα τυφλό σημείο στο κέντρο της όρασής σας
- ευαισθησία στο φως
- ασυνήθιστα έγχρωμη όραση.

Προβλήματα στο συκώτι

Το Ponvory μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στο συκώτι. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διενεργήσει εξετάσεις αίματος για να ελέγξει τη λειτουργία στο συκώτι σας πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το Ponvory.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα προβλημάτων στο συκώτι:

- ναυτία
- έμετος
- πόνος στο στομάχι
- κούραση
- απώλεια της όρεξης
- κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας
- σκουρόχρωμα ούρα.

Αυξημένη αρτηριακή πίεση

Καθώς το Ponvory μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή σας πίεση, ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει τακτικά την αρτηριακή σας πίεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ponvory.

Έκθεση στον ήλιο και προστασία από τον ήλιο

Καθώς το Ponvory μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του δέρματος, θα πρέπει να περιορίσετε την έκθεσή σας στο ηλιακό φως και στην υπεριώδη (UV) ακτινοβολία:

- φορώντας προστατευτικά ρούχα
- εφαρμόζοντας τακτικά αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας.

Προβλήματα στην αναπνοή

Ορισμένα άτομα που παίρνουν Ponvory εμφανίζουν δύσπνοια. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε νέα ή επιδεινούμενα προβλήματα με την αναπνοή.

Πρήξιμο και στένωση των αιμοφόρων αγγείων στον εγκέφαλο

Μία πάθηση που ονομάζεται PRES (σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας) έχει εμφανιστεί με φάρμακα που δρουν με παρόμοιο τρόπο με το Ponvory. Τα συμπτώματα του PRES συνήθως βελτιώνονται με τη διακοπή του Ponvory. Ωστόσο, εάν δεν αντιμετωπιστεί, μπορεί να οδηγήσει σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- αιφνίδιος σοβαρός πονοκέφαλος
- αιφνίδια σύγχυση
- αιφνίδια απώλεια της όρασης ή άλλες μεταβολές στην όραση
- επιληπτική κρίση.

Επιδείνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης μετά τη διακοπή του Ponvory

Όταν διακοπεί το Ponvory, τα συμπτώματα της ΠΣ ενδέχεται να επανεμφανιστούν. Μπορεί να είναι χειρότερα σε σύγκριση με το διάστημα πριν από τη θεραπεία ή το διάστημα της θεραπείας. Πάντα να ενημερώνετε τον γιατρό σας πριν σταματήσετε το Ponvory. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε επιδείνωση των συμπτωμάτων της ΠΣ μετά τη διακοπή του Ponvory.

Παιδιά και έφηβοι

Το Ponvory δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους, συνεπώς δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Ponvory

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των συνταγογραφούμενων φαρμάκων, των μη συνταγογραφούμενων φαρμάκων, των βιταμινών και των φυτικών συμπληρωμάτων. Ενημερώστε ειδικά τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- φάρμακα για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού (αντιαρρυθμικά), της αρτηριακής πίεσης (αντιυπερτασικά) ή του καρδιακού παλμού (όπως αναστολείς των διαύλων ασβεστίου ή β-αποκλειστές που μπορεί να επιβραδύνουν τον καρδιακό ρυθμό).
- φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα λόγω της πιθανής αθροιστικής δράσης στο ανοσοποιητικό σύστημα.

Εμβόλια και Ponvory

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε λάβει πρόσφατα οποιοδήποτε εμβολιασμό ή εάν σκοπεύετε να λάβετε εμβολιασμό. Θα πρέπει να αποφύγετε τη λήψη εμβολίων με ζώντες οργανισμούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ponvory. Εάν λάβετε εμβόλιο με ζώντες οργανισμούς, ενδέχεται να εμφανίσετε τη λοίμωξη την οποία προορίζεται να αποτρέψει το εμβόλιο. Το Ponvory θα πρέπει να διακόπτεται για 1 εβδομάδα πριν και για 4 εβδομάδες μετά τη λήψη ενός εμβολίου με ζώντες οργανισμούς. Επίσης, άλλα εμβόλια ενδέχεται να μην δράσουν σωστά όταν χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ponvory.

Κύηση, αντισύλληψη και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

- Μην χρησιμοποιήσετε το Ponvory κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν το Ponvory χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υπάρχει ο κίνδυνος πρόκλησης βλάβης στο αγέννητο παιδί σας.
- Μην το χρησιμοποιήσετε εάν προσπαθείτε να μείνετε έγκυος ή εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος και δεν χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες

Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία:

- Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τον κίνδυνο πρόκλησης βλάβης στο αγέννητο παιδί σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Ponvory και θα πρέπει να υποβληθείτε σε τεστ εγκυμοσύνης για να ελεγχθεί ότι δεν είστε έγκυος.

- Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη ενόσω λαμβάνετε το Ponvory και για 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή του.
Συζητείστε με τον γιατρό σας σχετικά με τις αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης.

Εάν μείνετε έγκυος ενόσω παίρνετε το Ponvory, σταματήστε τη λήψη του Ponvory και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν μείνετε έγκυος εντός 1 εβδομάδας αφότου σταματήσετε να παίρνετε το Ponvory, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Θηλασμός

Δεν πρέπει να θηλάζετε ενόσω παίρνετε το Ponvory. Αυτό γίνεται για την αποφυγή του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στο μωρό, καθώς το Ponvory ενδέχεται να περάσει στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Ponvory δεν αναμένεται να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Ponvory περιέχει λακτόζη

Το Ponvory περιέχει λακτόζη, η οποία είναι ένας τύπος σακχάρου. Εάν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακευτικό προϊόν.

Το Ponvory περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Ponvory

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πώς να το πάρετε

- Να παίρνετε το Ponvory ακριβώς σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Μην αλλάξετε τη δόση σας ή σταματήσετε να παίρνετε το Ponvory, εκτός αν σας το πει ο γιατρός σας.
- **Να παίρνετε μόνο 1 δισκίο κάθε ημέρα.** Για να σας βοηθήσει να θυμάστε να παίρνετε το φάρμακό σας θα πρέπει να το παίρνετε την ίδια ώρα κάθε ημέρα.
- Λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Συσκευασία έναρξης θεραπείας (14 ημερών)

- Ξεκινήστε τη θεραπεία με το Ponvory **μόνο** χρησιμοποιώντας τη συσκευασία έναρξης θεραπείας, με την οποία η δόση σας θα αυξηθεί σταδιακά σε διάστημα 14 ημερών. Ο σκοπός της φάσης τιτλοποίησης είναι να μειωθούν τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της επιβράδυνσης του καρδιακού σας ρυθμού κατά την έναρξη της θεραπείας.
- Καταγράψτε την ημερομηνία έναρξης λήψης του φαρμάκου δίπλα στην ημέρα 1 στη συσκευασία έναρξης θεραπείας του Ponvory.
- Ακολουθήστε αυτό το πρόγραμμα θεραπείας 14 ημερών.

Ημέρα στη συσκευασία έναρξης θεραπείας	Ημερήσια δόση
Ημέρα 1	2 mg
Ημέρα 2	2 mg
Ημέρα 3	3 mg
Ημέρα 4	3 mg

Ημέρα 5	4 mg
Ημέρα 6	4 mg
Ημέρα 7	5 mg
Ημέρα 8	6 mg
Ημέρα 9	7 mg
Ημέρα 10	8 mg
Ημέρα 11	9 mg
Ημέρα 12	10 mg
Ημέρα 13	10 mg
Ημέρα 14	10 mg

Δόση συντήρησης

- **Αφότου** ολοκληρώσετε τη λήψη των δισκίων στη συσκευασία έναρξης θεραπείας, συνεχίστε τη θεραπεία χρησιμοποιώντας τη δόση συντήρησης των 20 mg.
- Καταγράψτε την ημερομηνία έναρξης λήψης της δόσης συντήρησης των 20 mg δίπλα στην εβδομάδα 1 στη συσκευασία κυψέλης του Ponvory 20 mg.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ponvory από την κανονική

Εάν έχετε πάρει μεγαλύτερη δόση Ponvory από την κανονική, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή μεταβείτε αμέσως σε ένα νοσοκομείο. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου και αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Ponvory

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

- Εάν παραλείψετε να πάρετε έως και 3 δισκία Ponvory διαδοχικά, κατά τη διάρκεια λήψης της συσκευασίας έναρξης θεραπείας ή της δόσης συντήρησης, μπορείτε να συνεχίσετε τη θεραπεία λαμβάνοντας την **πρώτη** δόση που παραλείψατε. Πάρτε 1 δισκίο αμέσως μόλις το θυμηθείτε και στη συνέχεια πάρτε 1 δισκίο την ημέρα για να συνεχίσετε με τη δόση της συσκευασίας έναρξης θεραπείας ή τη δόση συντήρησης, όπως έχει προγραμματιστεί.
- Εάν παραλείψετε 4 ή περισσότερα δισκία Ponvory διαδοχικά, κατά τη διάρκεια λήψης της συσκευασίας έναρξης θεραπείας ή της δόσης συντήρησης, πρέπει να ξεκινήσετε εκ νέου τη θεραπεία με μία νέα συσκευασία έναρξης θεραπείας 14 ημερών. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν παραλείψετε 4 ή περισσότερες δόσεις Ponvory.

Καταγράψτε την ημερομηνία έναρξης του φαρμάκου ώστε να γνωρίζετε εάν έχετε παραλείψει 4 ή περισσότερες διαδοχικές δόσεις.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Ponvory χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Μην ξεκινήσετε εκ νέου το Ponvory μετά από διακοπή για 4 ή περισσότερες διαδοχικές ημέρες χωρίς να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας. Θα χρειαστεί να ξεκινήσετε εκ νέου τη θεραπεία με μία νέα συσκευασία έναρξης θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να είναι ή να γίνουν **σοβαρές**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παρατηρήσετε οποιοσδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω, επειδή μπορεί να είναι σημεία σοβαρών επιδράσεων:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- ουρολοίμωξη
- βρογχίτιδα
- γρίπη
- ιογενής λοίμωξη της μύτης, του φάρυγγα ή του θώρακα (ιογενής λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος)
- ιικές λοιμώξεις
- λοίμωξη από τον ιό του έρπητα ζωστήρα (έρπητα)
- πνευμονική λοίμωξη (πνευμονία)
- αίσθηση περιστροφής (ίλιγγος)
- πυρετός (πυρεξία)
- συσσώρευση υγρού στο πίσω μέρος του ματιού (αμφιβληστροειδής) που μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στην όραση, συμπεριλαμβανομένης της τύφλωσης (οίδημα της ωχράς κηλίδας)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- αργός καρδιακός παλμός (βραδυκαρδία)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- λοίμωξη της μύτης, των παραρρινίων κόλπων ή του φάρυγγα (ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος)
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα (ένα σημείο ηπατικών προβλημάτων)
- χαμηλός αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων, που ονομάζονται λεμφοκύτταρα (λεμφοπενία)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- πόνος στην πλάτη
- αίσθημα υπερβολικής κούρασης (κόπωση)
- αίσθημα ζάλης
- λαχάνιασμα (δύσπνοια)
- υψηλό επίπεδο χοληστερόλης στο αίμα (υπερχοληστερολαιμία)
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- πόνος στα χέρια ή τα πόδια
- κατάθλιψη
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- βήχας
- φαγούρα, καταρροή ή ρινική συμφόρηση (ρινίτιδα), λοίμωξη ή ερεθισμός του φάρυγγα (φαρυγγίτιδα, λαρυγγίτιδα), λοίμωξη των παραρρινίων κόλπων (παραρρινοκολπίτιδα)
- αίσθημα άγχους (άγχος)
- μειωμένη αίσθηση ή ευαισθησία, ιδίως στο δέρμα (υπαισθησία)
- αυξημένο επίπεδο μίας πρωτεΐνης που μπορεί να υποδηλώνει λοίμωξη ή φλεγμονή (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αυξημένη)
- αίσθημα νύστας (υπνηλία)
- δυσπεψία
- πρήξιμο στα χέρια, στους αστραγάλους ή στα πόδια (περιφερικό οίδημα)
- ημικρανία
- διάταση συνδέσμου
- θωρακική δυσφορία

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- υψηλό επίπεδο καλίου στο αίμα (υπερκαλιαιμία)
- πρήξιμο των αρθρώσεων
- ξηροστομία

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ronvory

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη συσκευασία κυψελών μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ronvory

- Η δραστική ουσία είναι η πονεσιμόδη
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας του δισκίου

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, λακτόζη μονοϋδρική (βλ. «Το Ronvory περιέχει λακτόζη»), μαγνήσιο στεατικό, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, Ποβιδόνη K30, άνυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου και λαουρυλοθειικό νάτριο.

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη 2910, λακτόζη μονοϋδρική, Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, τιτανίου διοξείδιο και τριακετίνη.

Ronvory 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) και σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Ronvory 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) και σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Ronvory 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172) και σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Ronvory 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) και σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Ronvory 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) και σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Ronvory 9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) και σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Ronvory 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) και σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Ronvory 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Εμφάνιση του Ronvory και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Ronvory 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαμέτρου 5 mm με το «2» στη μία πλευρά και μία αψίδα στην άλλη πλευρά.

Τα Ronvory 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι κόκκινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαμέτρου 5 mm με το «3» στη μία πλευρά και μία αψίδα στην άλλη πλευρά.

Τα Ronvory 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι μωβ, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαμέτρου 5 mm με το «4» στη μία πλευρά και μία αψίδα στην άλλη πλευρά.

Τα Ronvory 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι πράσινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαμέτρου 8,6 mm με το «5» στη μία πλευρά και μία αψίδα και ένα «A» στην άλλη πλευρά.

Τα Ronvory 6 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαμέτρου 8,6 mm με το «6» στη μία πλευρά και μία αψίδα και ένα «A» στην άλλη πλευρά.

Τα Ronvory 7 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι κόκκινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαμέτρου 8,6 mm με το «7» στη μία πλευρά και μία αψίδα και ένα «A» στην άλλη πλευρά.

Τα Ronvory 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι μωβ, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαμέτρου 8,6 mm με το «8» στη μία πλευρά και μία αψίδα και ένα «A» στην άλλη πλευρά.

Τα Ronvory 9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι καφέ, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαμέτρου 8,6 mm με το «9» στη μία πλευρά και μία αψίδα και ένα «A» στην άλλη πλευρά.

Τα Ronvory 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι πορτοκαλί στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαμέτρου 8,6 mm με το «10» στη μία πλευρά και μία αψίδα και ένα «A» στην άλλη πλευρά.

Τα Ronvory 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι κίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διαμέτρου 8,6 mm με το «20» στη μία πλευρά και μία αψίδα και ένα «A» στην άλλη πλευρά

Συσκευασία έναρξης θεραπείας του Ronvory (σε μορφή αναδιπλούμενης θήκης)

Κάθε συσκευασία κυψέλης 14 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων για πρόγραμμα θεραπείας 2 εβδομάδων περιέχει:

2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 2 mg

2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 3 mg

2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 4 mg
1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 5 mg
1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 6 mg
1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 7 mg
1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 8 mg
1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 9 mg
3 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mg

Ρονογύ 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (συσκευασία συντήρησης) (σε μορφή αναδιπλούμενης θήκης)

Η συσκευασία περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για ένα πρόγραμμα θεραπείας 4 εβδομάδων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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

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

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {μήνας ΕΕΕΕ}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>