



PŘÍPRAVEK PONVORY[®] NABÍZÍ UNIKÁTNÍ KOMBINACI:

VYŠŠÍ ÚČINNOST PROKÁZANÁ V PŘÍMÉ SROVNÁVACÍ STUDII VŮČI TERIFLUNOMIDU^{*1,2}

MOŽNOST RYCHLÉHO PŘERUŠENÍ LÉČBY

Přípravek PONVORY[®] nabízí možnost rychle přerušit a znovu zahájit léčbu v případech, že to klinická situace vyžaduje.^{**1}

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

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU PONVORY • **Název přípravku:** Ponvory 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 a 20 mg potahované tablety. **Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje ponesimodum 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 a 20 mg a pomocné látky. **Terapeutické indikace:** Ponvory je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS) s aktivním onemocněním definovanými klinickými nebo zobrazovacími metodami. **Dávkování a způsob podání:** Léčba se má zahájit pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou roztroušené sklerózy. Ponesimod může být užíván s jídlem i bez jídla. Léčba musí být zahájena 14denním zahajovacím balením: 1. a 2. den 2mg tableta jednou denně, 3. a 4. den 3mg tableta jednou denně, 5. a 6. den 4mg tableta jednou denně, 7. den 5mg tableta jednou denně, 8. den 6mg tableta jednou denně, 9. den 7mg tableta jednou denně, 10. den 8mg tableta jednou denně, 11. den 9mg tableta jednou denně, 12., 13. a 14. den 10mg tableta jednou denně. Po dokončení titrace je udržovací dávka Ponvory 20mg tableta jednou denně. V případě přerušení léčby během titrace nebo po dosažení udržovací dávky je nutno postupovat dle pokynů pro vymečanou dávku: Pokud se vymečají méně než 4 po sobě jdoucí dávky, léčbu obnovte první vymečanou dávkou. Pokud se vymečají 4 nebo více po sobě jdoucích dávek, léčbu znovu začněte 1. dnem titračního režimu (2mg) s novým zahajovacím balením. Ponesimod se má předepisovat s opatrností u pacientů ve věku 65 let a starších z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti. U pacientů s mírnou až závažnou poruchou funkce ledvin není potřebná úprava dávky. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není potřebná úprava dávky. Bezpečnost a účinnost Ponvory u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. Imunodeficitní stavy. Pacienti, kteří během posledních 6 měsíců prodělali infarkt myokardu, nestabilní anginu pectoris, cévní mozkovou příhodu, tranzitorní ischemickou ataku (TIA), dekompenzované srdeční selhání vyžadující hospitalizaci nebo srdeční selhání třídy III nebo IV podle klasifikace New York Heart Association (NYHA). Pacienti, kteří mají atrioventrikulární blokádu druhého stupně Mobitzova typu II, atrioventrikulární (AV) blokádu třetího stupně nebo sick sinus syndrom, pokud pacient nemá funkční kardiostimulátor. Závažné aktivní infekce a aktivní chronické infekce. Aktivní malignity. Středně závažná nebo závažná porucha funkce jater. Během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Bradycardie:** Před zahájením léčby ponesimodem se má u všech pacientů natočit elektrokardiogram (EKG), aby se zjistilo, zda u nich nejsou přítomné již existující abnormality. Opatrnost je třeba při zahájení léčby ponesimodem u pacientů léčených beta-blokátory z důvodu aditivních účinků na snížení srdeční frekvence. Před zahájením léčby může být potřeba léčbu beta-blokátorem dočasně přerušit (viz bod 4.5 v SPC). 4hodinové monitorování (měření pulsu a krevního tlaku minimálně každou hodinu) se doporučuje u pacientů se sinusovou bradycardií (SF nižší než 55 tepů za minutu), AV blokádu prvního nebo druhého stupně nebo s infarktem myokardu v anamnéze nebo se srdečním selháním, které se vyskytlo více než 6 měsíců před zahájením léčby, a ve stabilizovaném stavu. První dávku ponesimodu podávejte v zařízení, kde jsou k dispozici prostředky pro řádné zvládnutí symptomatiké bradycardie. Následné monitorování po 4 hodinách se doporučuje při přetrvávání abnormalit až dokud se neupraví (i za nepřítomnosti symptomů). Kardiologické konzilium před zahájením léčby ponesimodem je potřeba: U pacientů s významným prodloužením intervalu QT (QTc delší než 500 msec) nebo u těch, kteří jsou již léčení přípravky prodlužujícími interval QT se známými arytmogenními vlastnostmi (riziko torsades de pointes). Dále u pacientů s flutterem/fibrilací síní nebo arytmiemi léčenými antiarytmiky třídy Ia nebo třídy III. U pacientů s nestabilní ischemickou chorobou srdeční, dekompenzovaným srdečním selháním, ke kterému došlo více než 6 měsíců před zahájením léčby, s anamnézou srdeční zástavy, cerebrovaskulárním onemocněním (tranzitorní ischemickou atakou (TIA), s cévní mozkovou příhodou, ke které došlo více než 6 měsíců před zahájením léčby) a s nekontrolovanou hypertenzí. U pacientů s anamnézou AV blokády druhého stupně Mobitzova typu II nebo s AV blokádu vyššího stupně, sick-sinus syndromu nebo sino-atriálního srdečního bloku. U pacientů s recidivující synkopou nebo symptomatickou bradycardií v anamnéze. U pacientů užívajících současně léky, které snižují srdeční frekvenci. **Infekce:** Ponesimod způsobuje na dávce závislý pokles počtu periferních lymfocytů na 30 - 40 % výchozích hodnot v důsledku reverzibilní sekvestrace lymfocytů v lymfoidních tkáních. Ponesimod může proto zvyšovat riziko infekcí. Před zahájením léčby ponesimodem se má zkontrolovat nejnovější kompletní krevní obraz (CBC) s diferenciálním rozpočtem leukocytů (včetně počtu lymfocytů). Hodnocení CBC se také doporučuje provádět pravidelně během léčby. Absolutní počty lymfocytů < 0,2 x 10⁹/l, pokud se potvrdí, mají vést k přerušení léčby ponesimodem, dokud jejich hladiny nedosáhnou > 0,8 x 10⁹/l, kdy je možné zvážit opětovné zahájení léčby ponesimodem. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, má se zvážit pozastavení léčby ponesimodem. Pacienti mají mít potvrzenou herpesvirovou infekci v anamnéze nebo očkování proti viru varicella zoster. Pacienti se symptomy nebo známkami odpovídajícími kryptokokové infekci mají být rychle diagnostikováni a léčeni. Léčba ponesimodem se má přerušit, dokud se kryptokoková infekce nevyloučí. Lékáři mají být ostražití ohledně klinických příznaků nebo nálezů na magnetické rezonanci (MRI), které by mohly ukazovat na PML (progressivní multifokální leukoencefalopatie). Při podezření na PML se má léčba ponesimodem přerušit, dokud se PML nevyloučí. Pokud se potvrdí, má se léčba ponesimodem ukončit. U pacientů, kteří užívají cytotostatika, imunomodulancia nebo imunosupresiva (včetně kortikosteroidů), nebo kteří mají v anamnéze předchozí používání těchto léčivých přípravků, je třeba před zahájením léčby ponesimodem zvážit možné nezamýšlené aditivní účinky na imunitní systém. V době, kdy pacienti užívají ponesimod, se vyhněte použití živých atenuovaných vakcín. Pokud je použití živých atenuovaných vakcín potřebné, léčba ponesimodem se má 1 týden před plánovanou vakcinací a po dobu 4 týdnů po ní přerušit. **Makulární edém:** Ponesimod zvyšuje riziko makulárního edému. U všech pacientů se doporučuje vyšetření očního pozadí včetně makuly před zahájením léčby a znovu kdykoli, pokud pacient během léčby ponesimodem ohlásí nějakou změnu vidění. Léčba ponesimodem se u pacientů s makulárním edémem nemá zahajovat, dokud edém nevyjmí. **Respirační účinky:** U pacientů léčených ponesimodem bylo pozorováno na dávce závislá snížení jednovdeřevné vitální kapacity (FEV₁) a snížení difúzní kapacity plic pro oxid uhelnatý (DL_C). Ponesimod je třeba používat opatrně u pacientů s těžkou respirační chorobou, plicní fibrózou a chronickou obstrukční plicní nemocí. **Poškození jater:** Před zahájením léčby ponesimodem je třeba zkontrolovat nedávne (tj. v průběhu posledních 6 měsíců) hladiny aminotransferázy a bilirubinu. Ponesimod je třeba vysadit, pokud se potvrdí významné poškození jater (například ALT přesahující 3násobek ULN a celkový bilirubin přesahující 2násobek ULN). **Zvýšený krevní tlak:** U pacientů léčených ponesimodem bylo pozorováno mírné, reverzibilní zvýšení krevního tlaku. Během léčby ponesimodem se má pravidelně sledovat krevní tlak a příslušně léčit. **Kožní neoplazmata:** Pacienti léčení ponesimodem mají být upozorněni na to, že se bez ochrany nemají vystavovat slunečnímu záření. Tito pacienti nemají být současně léčení fototerapií pomocí UV-B záření nebo PUVA-fototerapií. **Ženy ve fertilním věku:** Před zahájením léčby u žen ve fertilním věku musí být k dispozici negativní výsledek těhotenského testu. Jelikož trvá přibližně 1 týden, než se ponesimod vyloučí z těla, mají ženy ve fertilním věku používat účinnou antikoncepci k zabránění otěhotnění během léčby ponesimodem a 1 týden po jejím ukončení. **Syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci:** U pacientů léčených modulatorem receptoru S1P byly hlášeny vzácné případy syndromu reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES). Při podezření na PRES je třeba ponesimod vysadit. **Návrat aktivity onemocnění po vysazení ponesimodu:** Po ukončení léčby ponesimodem se má vzt v úvahou možnost závažné exacerbace nemoci. **Pomocné látky:** Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** **Cytostatické, imunomodulační nebo imunosupresivní terapie:** Při současném podávání je třeba postupovat během takové léčby a v tydech následujících po jejím podání opatrně kvůli aditivním účinkům na imunitní systém. **Antiarytmika, léčivé přípravky prodlužující interval QT, léčivé přípravky, které mohou snížit srdeční frekvenci:** Ponesimod nebyl u pacientů užívajících léčivé přípravky prodlužující interval QT studován. **Beta-blokátory:** V cílené farmakodynamické studii bezpečnosti byly hodnoceny negativní chronotropní účinky současného podávání ponesimodu a propranololu. Přidání ponesimodu k propranololu v ustáleném stavu mělo aditivní účinky na SF. **Vakcinace:** Vakcinace může být méně účinná, pokud je podávána během léčby ponesimodem a až 1 týden po jejím vysazení. Používání živých atenuovaných vakcín může přinášet riziko infekce, a proto je třeba se jim u pacientů během užívání ponesimodu a až 1 týden po ukončení léčby ponesimodem vyhnout. **Vliv jiných léčivých přípravků na ponesimod:** Není pravděpodobné, že by léčivé přípravky, které jsou inhibitory hlavních enzymů ze skupiny CYP nebo UGT, ovlivnily farmakokinetiku ponesimodu. **Vliv ponesimodu na jiné léčivé přípravky:** Není pravděpodobné, že by ponesimod a jeho metabolity vykazovaly klinicky relevantní potenciál k lékovým interakcím na enzymech ze skupiny CYP nebo UGT nebo na transportérech. **Perorální antikoncepce:** Současné podávání ponesimodu s perorálními hormonálními antikoncepcemi nevykázalo žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Ponvory je v těhotenství kontraindikován. Pokud žena otěhotní během léčby, musí se ponesimod ihned vysadit. Ponvory se nemá používat během kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Ponvory nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: nasofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, zvýšení alaninaminotransferázy. Časté: infekce močových cest, bronchitida, chřipka, rhinitida, infekce dýchacích cest, virové infekce dýchacích cest, faryngitida, sinusitida, virové infekce, herpes zoster, laryngitida, pneumonie, lymfopenie, pokles počtu lymfocytů, deprese, nespavost, úzkost, točení hlavy, hypotenze, ospalost, migréna, makulární edém, vertigo, hypertenze, dušnost, kašel, dyspepsie, bolest v zádech, artralgie, bolest v končetinách, poranění vazů (podvrtnutí), únava, pyrexie, periferní edém, nepříjemné pocity na hrudi, zvýšení aspartátaminotransferázy, hypercholesterolemie, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení C-reaktivního proteinu, zvýšení aminotransferáz, zvýšení cholesterolu v krvi. Méně časté: bradycardie, sucho v ústech, otok kloubů, hyperkalemie. **Předáváním:** Při předáváním je třeba ponesimod vysadit a podávat obecnou podpůrnou léčbu, dokud klinická toxicita nezeslábe nebo nevyjmí. Pokles srdeční frekvence navozený ponesimodem lze zvrátit atropinem. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nejsou. **Balení:** Zahajovací balení obsahuje: 2 potahované tablety 2 mg, 2 potahované tablety 3 mg, 2 potahované tablety 4 mg, 1 potahovanou tabletu 5 mg, 1 potahovanou tabletu 6 mg, 1 potahovanou tabletu 7 mg, 1 potahovanou tabletu 8 mg, 1 potahovanou tabletu 9 mg a 3 potahované tablety 10 mg. **Udržovací balení** obsahuje: 28 potahovaných tabletek nebo vícečetné balení 3 balení po 28 potahovaných tabletkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **Reg. č.:** EU/1/21/1550/001, EU/1/21/1550/002, EU/1/21/1550/003 **Způsob úhrady a výdej:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Datum revize textu:** 05/2022. **Před předepsáním léku se prosím seznamte s úplnou informací o přípravku. Úplná informace o přípravku je k dispozici v Souhrnu údajů o přípravku (SPC) na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>, nebo na adrese: Janssen-Cilag s. r. o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00, Praha 5 – Jinonice, Tel: +420 227 012 227, fax: +420 227 012 333; E-mail: infoc2@ts.jnj.com; www.janssen.cz.**

* V průběhu více než dvou let v rámci klinické studie fáze III s primárním srovnáním (head-to-head) s vysokým počtem dospělých pacientů (n=1 133) s aktivní RRS.^{1,2} ** Po vysazení modulatoru receptoru S1P byly vzácně hlášeny závažné exacerbace nemoci, včetně rebound fenoménu. Po ukončení léčby přípravkem PONVORY[®] se má vzt v úvahou možnost závažné exacerbace nemoci. Pacienti mají být po vysazení sledováni s ohledem na závažnou exacerbaci nebo návrat silné aktivity nemoci, přičemž² a podle potřeby zvážit zahájení příslušné léčby.

Reference: 1. European Medicines Agency. Ponesimod Souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines> Last accessed: August 2022. 2. Kappos L. et al. JAMA Neurol. 2021;78(5):558-567.