D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:
- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lanceringen af Ponvory i den enkelte medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den nationale kompetente myndighed om indhold og format af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, distributionsformer og alle andre aspekter af programmet.
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at der til alle sundhedspersoner, som har til hensigt at ordinere Ponvory, i hver medlemsstat hvor Ponvory markedsføres, udleveres en Informationspakke til sundhedspersoner. Informationspakken skal indeholde følgende:
- Oplysninger om, hvor det nyeste produktresumé for Ponvory kan findes;
- Tjekliste til sundhedspersoner;
- Vejledning til patienter og omsorgspersoner;
- Graviditetsspecifikt patientpåmindelseskort.

Tjekliste til sundhedspersoner

Tjeklisten til sundhedspersoner skal indeholde følgende hovedbudskaber:

- Dosiseskalering ved påbegyndelse af behandlingen:
  - Start behandlingen på dag 1 med én 2 mg tablet oralt én gang dagligt, og fortsæt med 14-dages titreringsskemaet, der er beskrevet i tabellen nedenfor:

Titreringsdag	Daglig dosis
Dag 1 og 2	2 mg
Dag 3 og 4	3 mg
Dag 5 og 6	4 mg
Dag 7	5 mg
Dag 8	6 mg
Dag 9	7 mg
Dag 10	8 mg
Dag 11	9 mg
Dag 12, 13 og 14	10 mg

  Når dosistitreringen er fuldført, er den anbefalede vedligeholdelsesdosis af Ponvory én 20 mg tablet taget oralt én gang dagligt.

- Genoptagelse af behandling med Ponvory efter afbrydelse af behandlingen under dosistitrerings- eller vedligeholdelsesperioden:
  - Hvis færre end 4 på hinanden følgende doser undlades, skal behandlingen genoptages med den første undladte dosis.
  - Hvis 4 eller flere på hinanden følgende doser undlades, skal behandlingen genstartes med dag 1 (2 mg) i titreringsregimet (en ny behandlingsstartpakning).

  Det anbefales at udføre den samme førstedosismonitorering som ved påbegyndelse af

behandlingen, hvis 4 eller flere på hinanden følgende doser af Ponvory undlades i titrerings- eller vedligeholdelsesperioden.

- Obligatoriske krav inden påbegyndelse af behandlingen:

  Inden første dosis af Ponvory

  - Tag et elektrokardiogram (EKG) for at fastlægge, om der er behov for monitorering ved første dosis. Hos patienter med visse præeksisterende tilstande anbefales monitorering ved første dosis (se nedenfor).
  - Gennemgå resultaterne af en komplet blodtælling (CBC) med differentialtælling (herunder lymfocyttal), der er indhentet inden for 6 måneder forud for påbegyndelse af behandlingen eller efter seponering af tidligere behandling.
  - Udfør en leverfunktionstest (transaminaser, bilirubin) inden for 6 måneder inden påbegyndelse af behandlingen.
  - Få udført en undersøgelse af fundus, inklusive makula, inden behandlingen påbegyndes. Behandling med Ponvory må ikke påbegyndes hos patienter med makulaødem før resolution.
  - Der skal foreligge en negativ graviditetstest inden påbegyndelse af behandlingen hos fertile kvinder.
  - Udfør en test for antistoffer mod varicella zoster-virus (VZV) hos patienter uden en anamnese med varicella bekræftet af sundhedsfagligt personale eller uden dokumentation for et fuldt gennemført vaccinationsforløb mod VZV. Hvis testen er negativ, anbefales det at vaccinere mod VZV mindst 4 uger inden påbegyndelse af behandling med Ponvory for at tillade vaccinationen at opnå sin fulde virkning.
  - Påbegyndelse af behandling med Ponvory skal udsættes hos patienter med svær aktiv infektion indtil resolution.
  - Gennemgå nuværende eller tidligere lægemidler. Hvis patienten tager antineoplastika, immunsuppresiva eller immunmodulerende lægemidler, eller hvis patienten tidligere har taget sådanne lægemidler, skal muligheden for utilsigtede additive virkninger på immunsystemet tages i betragtning, inden behandlingen påbegyndes.
  - Fastlæg, om patienten tager lægemidler, som kan nedsætte hjertefrekvensen (HF) eller den atrioventrikulære (AV) overledning.

  Monitorering ved første dosis

  - Anbefales hos patienter med sinus-bradykardi (HF < 55 slag pr. minut [bpm]), første- eller andengrads AV-blok (Mobitz type I) eller anamnese med myokardieinfarkt eller hjerteinsufficiens mere end 6 måneder inden påbegyndelse af behandlingen, som er i stabil tilstand.
  - Monitorer patienterne for tegn og symptomer på bradykardi i 4 timer efter den første dosis, som minimum med måling af puls og blodtryk en gang i timen.
  - Indhent et EKG hos disse patienter, når 4-timers observationsperioden er gået.
  - Forlæng monitoreringen indtil resolution af fundene, hvis:
    - HF 4 timer efter dosis er < 45 bpm,
    - HF 4 timer efter dosis er på den laveste værdi efter dosis, eller
    - EKG 4 timer efter dosis viser ny debut af andengrads eller højere AV-blok.
  - Hvis der er behov for farmakologisk behandling, skal monitoreringen fortsættes natten over, og 4-timers monitoreringen gentages efter den anden dosis.

- En kardiolog skal tages med på råd, inden behandling med Ponvory påbegyndes hos følgende patienter, for at fastlægge det overordnede benefit/risk-forhold og den bedst egnede monitoreringsstrategi:
  - Patienter med signifikant QT-forlængelse (QTc > 500 msek) eller som allerede er i behandling med QT-forlængende lægemidler med kendte arytmogene egenskaber (risiko for torsades de pointes).
  - Patienter med atrieflagren/-flimren eller arytmier, som behandles med antiarytmika

af klasse Ia (f.eks. quinidin, procainamid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol).
- Patienter med ustabil iskæmisk hjertesygdom, dekompenseret hjerteinsufficiens forekommet mere end 6 måneder inden påbegyndelse af behandlingen, anamnese med hjertestop, cerebrovaskulær sygdom (TIA, apopleksi forekommet mere end 6 måneder inden påbegyndelse af behandlingen) og ukontrolleret hypertension – da signifikant bradykardi muligvis tolereres ringe hos disse patienter, frarådes behandling.
- Patienter med andengrads AV-blok (Mobitz type II) eller AV-blok af højere grad, syg sinus-syndrom eller sinoatrialt hjerteblok i anamnesen.
- Patienter med tilbagevendende synkope eller symptomatisk bradykardi.
- Patienter, der får samtidig behandling med lægemidler, som sænker HF (f.eks. betablokkere, non-dihydropyridin-calciumantagonister [diltiazem og verapamil], samt andre lægemidler, der kan sænke HF, såsom digoxin) – overvej behovet for at skifte til lægemidler, der ikke sænker HF. Samtidig brug af disse lægemidler under påbegyndelse af behandling med Ponvory kan være forbundet med svær bradykardi og hjerteblok.

- Ponvory er kontraindiceret hos følgende patienter:
  - Patienter, som er overfølsomme over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
  - Patienter med immundefekt.
  - Patienter, som inden for de foregående 6 måneder har haft myokardieinfarkt, ustabil angina, apopleksi, TIA, indlæggelseskrævende dekompenseret hjerteinsufficiens eller hjerteinsufficiens af *New York Heart Association* (NYHA) klasse III/IV.
  - Patienter med tilstedeværelse af Mobitz type II andengrads AV-blok, tredjegrads AV-blok eller syg sinus-syndrom, medmindre patienten har en fungerende pacemaker.
  - Patienter med svære aktive infektioner og patienter med aktive kroniske infektioner.
  - Patienter med aktive maligniteter.
  - Patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (henholdsvis Child-Pugh-klasse B og C).
  - Gravide kvinder og fertile kvinder, som ikke anvender effektiv kontraception.

- Ponvory reducerer lymfocyttallet i perifert blod. Resultaterne af en CBC med differentialtælling (herunder lymfocyttal), der er indhentet inden for 6 måneder forud for påbegyndelse af behandlingen eller efter seponering af tidligere behandling, skal gennemgås hos alle patienter inden påbegyndelse af behandlingen. Det anbefales desuden af vurdere CBC med jævne mellemrum under behandlingen. Absolutte lymfocyttal < 0,2 x 10^9/l skal ved bekræftelse føre til afbrydelse af behandlingen med Ponvory, indtil niveauet når > 0,8 x 10^9/l, hvorefter genoptagelse af Ponvory kan overvejes.

- Ponvory har en immunsupprimerende virkning, der prædisponerer patienterne for infektioner, herunder opportunistiske infektioner, som kan være letale, og kan øge risikoen for udvikling af maligniteter, især i huden. Patienterne skal monitoreres nøje, især dem med samtidige lidelser eller kendte risikofaktorer, såsom tidligere immunsupprimerende behandling. Seponering af behandlingen hos patienter med øget risiko for infektioner eller maligniteter bør overvejes efter forholdene for det enkelte tilfælde.
  - Påbegyndelse af behandling med Ponvory skal udsættes hos patienter med svær aktiv infektion indtil infektionen er overstået. Det skal overvejes at sætte behandlingen på pause under svære infektioner. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af antineoplastika, immunmodulerende stoffer eller immunsuppresiva på grund af risikoen for additive virkninger på immunsystemet, også hos patienter med tidligere anvendelse i anamnesen. Af samme årsag skal en beslutning om at anvende længerevarende behandling med kortikosteroider træffes efter grundige overvejelser, og der skal tages højde for halveringstid og virkningsmekanisme for lægemidler med langvarig virkning på immunsystemet ved skift fra disse lægemidler.
  - Det anbefales at være opmærksom på tegn på hudmaligniteter.

- Patienterne skal informeres om at undgå eksponering for sollys og UV-lys uden beskyttelse. Patienterne må ikke få samtidig lysbehandling med ultraviolet B-stråling (UVB) eller psoralen og ultraviolet A-fotokemoterapi (PUVA). Patienter med præeksisterende hudlidelser og patienter med nye hudlæsioner eller hudlæsioner med forandringer skal henvises til en dermatolog med henblik på at fastlægge passende monitorering.

- Patienten skal instrueres om straks at rapportere tegn og symptomer på infektioner til den ordinerende læge under behandlingen og i op til 1 uge efter den sidste dosis Ponvory. Lægen skal desuden holde øje med tegn og symptomer på infektion.
  - Ved formodet kryptokokmeningitis (CM) skal behandlingen med Ponvory sættes på pause, indtil kryptokokinfektion er blevet udelukket. Hvis CM diagnosticeres, skal passende behandling iværksættes.

    Der er rapporteret om tilfælde af letal CM og disseminerede kryptokokinfektioner hos patienter, der fik behandling med andre sphingosin 1-fosfat (S1P) receptormodulatorer.

  - Lægen skal holde øje med kliniske symptomer eller fund på MR-scanningsbilleder (MRI), som kan tyde på progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som er en opportunistisk virusinfektion i hjernen, der skyldes John Cunningham-polyomavirus. Ved formodet PML skal behandlingen med Ponvory sættes på pause, indtil PML er blevet udelukket. Ved bekræftet PML skal behandlingen med Ponvory seponeres.

    Der er rapporteret tilfælde af PML hos patienter, der fik behandling med en anden S1P-receptormodulatorer og andre behandlinger mod multipel sclerose.

  - Brugen af levende, svækkede vacciner kan indebære en risiko for infektion og skal derfor undgås under behandlingen med Ponvory og i op til 1 uge efter seponering af behandlingen. Hvis det er nødvendigt at anvende levende, svækkede vacciner til immunisering, skal behandlingen med Ponvory pauseres fra 1 uge inden til 4 uger efter en planlagt vaccination.

- Det anbefales, at alle patienter får foretaget en øjenundersøgelse af fundus, herunder makula:
  - Inden påbegyndelse af behandlingen med Ponvory.
  - På et hvilket som helst tidspunkt, hvis patienten rapporterer synsændringer under behandlingen med Ponvory. Behandling med ponesimod må ikke påbegyndes hos patienter med makulaødem før resolution. Patienter, der får synsrelaterede symptomer på makulaødem, skal undersøges, og hvis makulaødem bekræftes, skal behandling med Ponvory seponeres. Efter resolution af makulaødem skal de potentielle fordele og risici ved Ponvory overvejes, inden behandlingen påbegyndes på ny.
  - Patienter med en anamnese med uveitis eller diabetes mellitus skal regelmæssigt have foretaget undersøgelser af fundus, inklusive makula, inden behandling med Ponvory påbegyndes, og de skal have opfølgende undersøgelser, mens de er i behandling.

- Ponvory er kontraindiceret under graviditet og hos fertile kvinder, som ikke anvender effektiv kontraception.
  - Der skal foreligge en negativ graviditetstest inden påbegyndelse af behandlingen hos fertile kvinder. Der skal foretages graviditetstest med passende intervaller under behandlingen.
  - Inden påbegyndelse af og under behandling med Ponvory skal fertile kvinder informeres om muligheden for en alvorlig risiko for fosteret under behandling med Ponvory, suppleret med det graviditetsspecifikke patientpåmindelseskort.
  - Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Ponvory og i mindst 1 uge efter seponering af behandlingen.
  - Behandling med Ponvory skal seponeres mindst 1 uge inden undfangelsesforsøg.
  - Sygdomsaktivitet kan vende tilbage, når behandlingen med Ponvory seponeres på grund af graviditet eller undfangelsesforsøg.

- Hvis en kvinde bliver gravid under behandlingen, skal Ponvory seponeres øjeblikkeligt. Der skal gives lægefaglig rådgivning vedrørende risikoen for skadelige virkninger på fosteret i forbindelse med behandlingen med Ponvory, og der skal gennemføres opfølgende undersøgelser.
- Ponvory må ikke anvendes under amning.
- Læger opfordres til at indskrive gravide patienter i Ponvory Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring (POEM); gravide kvinder kan også selv indskrive sig.

- Der kan forekomme forhøjede transaminase- og bilirubinniveauer hos patienter, der tager Ponvory. Inden påbegyndelse af behandlingen skal resultaterne af en leverfunktionstest, som er indhentet inden for de foregående 6 måneder, gennemgås. Patienter, som udvikler symptomer under behandling med Ponvory, der tyder på leverpåvirkning, skal monitoreres for hepatotoksicitet, og behandlingen skal seponeres, hvis signifikant leverskade bekræftes (f.eks. hvis alaninaminotransferase [ALAT] overstiger 3 x øvre normalgrænse (ULN) og total bilirubin overstiger 2 x ULN).

- Ponvory kan forårsage en nedgang i lungefunktionen. Luftvejsfunktionen skal evalueres vha. spirometri under behandlingen med Ponvory, hvis det er klinisk indiceret.

- Blodtrykket skal monitoreres regelmæssigt under behandlingen med Ponvory.

- Der er rapporteret om krampeanfald hos patienter i behandling med Ponvory. Lægen skal holde øje med tegn på krampeanfald, især hos patienter med krampeanfald i anamnesen eller epilepsi i familien.

- Der er rapporteret sjældne tilfælde af posteriort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) hos patienter, der fik en S1P-receptormodulator. Hvis en patient, der er i behandling med Ponvory, udvikler uventede neurologiske eller psykiske tegn eller symptomer, som tyder på forhøjet intrakranielt tryk eller accelereret neurologisk svækkelse, skal der straks planlægges en komplet fysisk og neurologisk undersøgelse, og en MR-scanning skal overvejes. Symptomerne på PRES er sædvanligvis reversible, men kan udvikle sig til iskæmisk apopleksi eller cerebral blødning. Forsinkelser i diagnosticering og behandling kan medføre permanente neurologiske sequelae. Ved formodet PRES skal behandlingen med Ponvory seponeres.

Vejledning til patienter og omsorgspersoner

Vejledningen til patienter og omsorgspersoner skal indeholde følgende hovedbudskaber:

- Hvad Ponvory er, og hvordan det virker.
- Hvad multipel sclerose er.
- Patienten skal læse indlægssedlen grundigt, inden behandlingen påbegyndes, og gemme den, hvis der bliver brug for at læse den igen under behandlingen.
- Patienten skal have taget et EKG inden den første dosis af Ponvory for at fastlægge, om der er behov for monitorering ved første dosis. Der skal desuden tages et EKG inden genoptagelse af behandlingen, hvis 4 eller flere på hinanden følgende doser springes over.
- Når behandlingen med Ponvory påbegyndes, skal patienten bruge en behandlingsstartpakning og følge den 14-dages titreringsplan.
- Patienter skal straks rapportere alle tegn og symptomer efter den første dosis af Ponvory, som tyder på langsom HF (f.eks. svimmelhed, vertigo, kvalme og palpitationer), til den ordinerende læge.
- Patienter skal kontakte den ordinerende læge i tilfælde af afbrydelse af behandlingen (dvs. hvis 4 eller flere på hinanden følgende doser ikke tages). Patienter må ikke genstarte behandlingen med Ponvory uden at spørge den ordinerende læge til råds, da det kan være nødvendigt at genstarte behandlingen med en ny behandlingsstartpakning.
- Der skal foreligge en nylig blodprøve vedrørende blodlegemer for patienten (dvs. taget inden for 6 måneder eller efter seponering af tidligere behandling), inden patienten får sin første dosis Ponvory.

- Patienter, som ikke har haft VZV-infektion (skoldkopper), eller som ikke er vaccineret mod VZV, skal testes og tilrådes om nødvendigt at blive vaccineret mindst 4 uger inden påbegyndelse af behandling med Ponvory.
- Patienter skal straks rapportere alle tegn og symptomer på infektioner til den ordinerende læge under behandling med Ponvory og i op til 1 uge efter den sidste dosis Ponvory.
- Patientens syn skal kontrolleres inden påbegyndelse af behandlingen, og patienter skal straks rapportere alle tegn og symptomer på synsforstyrrelser til den ordinerende læge under behandling med Ponvory og i op til 1 uge efter ophør af behandlingen.
- Ponvory må ikke anvendes under graviditeten eller hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender effektiv kontraception. Fertile kvinde skal:
    - Informeres af den ordinerende læge om risikoen for skadelige virkninger på fosteret i forbindelse med behandling med Ponvory både inden påbegyndelse af behandlingen og regelmæssigt derefter.
    - Have en negativ graviditetstest, inden behandling med Ponvory påbegyndes.
    - Anvende sikker kontraception under behandlingen med Ponvory og i mindst 1 uge efter ophør af behandlingen med Ponvory. Patienten opfordres til at drøfte pålidelige kontraceptionsformer med sin læge.
    - Informeres af den ordinerende læge om, at sygdomsaktivitet kan vende tilbage, når behandlingen med Ponvory stoppes på grund af graviditet eller undfangelsesforsøg.
    - Straks informere den ordinerende læge, hvis hun bliver gravid (planlagt eller uplanlagt) under behandling med Ponvory eller i op til 1 uge efter ophør af behandling med Ponvory.
    - Straks stoppe behandlingen med Ponvory, hvis hun bliver gravid under behandlingen.
    - Afholde sig fra at bruge Ponvory, så længe hun ammer.

    For yderligere oplysninger og vejledning vedrørende kontraception, graviditet og amning henvises til det graviditetsspecifikke patientpåmindelseskort.
- Der skal udføres leverfunktionstest inden påbegyndelse af behandlingen, og patienten skal straks rapportere alle tegn eller symptomer, der kan tyde på leverpåvirkning (f.eks. kvalme, opkastning, mavesmerter, træthed, appetitløshed, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, mørkfarvet urin), til den ordinerende læge.
- Patienten skal straks rapportere alle tegn eller symptomer på nyopstået eller forværret vejrtrækningsbesvær (f.eks. kortåndethed) til den ordinerende læge.
- Blodtrykket skal monitoreres regelmæssigt under behandlingen med Ponvory.
- Der er rapporteret om hudcancer hos patienter i behandling med Ponvory. Patienter skal begrænse deres udsættelse for sollys og ultraviolet lys, for eksempel ved at bære beskyttende tøj og bruge solcreme med høj faktor regelmæssigt. Patienter skal straks informere den ordinerende læge, hvis huden får knuder (f.eks. skinnende, perleagtige knuder), pletter eller åbne sår, der ikke heler inden for et par uger. Symptomer på hudcancer kan omfatte unormale gevækster eller ændringer i hudvæv (f.eks. usædvanlige modermærker), som ændrer farve, form eller størrelse over tid.
- Patienter skal informere den ordinerende læge om epilepsi i egen eller familiens anamnese.
- Patienter skal straks rapportere alle tegn eller symptomer, der tyder på PRES (dvs. pludselig kraftig hovedpine, pludselig forvirring, pludseligt synstab eller andre synsforstyrrelser, krampeanfald) til den ordinerende læge.

Graviditetsspecifikt patientpåmindelseskort

Det graviditetsspecifikke patientpåmindelseskort til fertile kvinder skal indeholde følgende hovedbudskaber:
- Ponvory er kontraindiceret under graviditet og hos fertile kvinder, som ikke anvender effektiv kontraception.
- Den ordinerende læge vil rådgive kvinden inden påbegyndelse af behandlingen og regelmæssigt derefter vedrørende Ponvorys skadelige virkning på fosteret og de påkrævede handlinger for at minimere denne risiko.
- Fertile kvinder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med Ponvory og i mindst 1 uge efter ophør af behandlingen. Patienten opfordres til at drøfte pålidelige

kontraceptionsformer med sin læge.

- Der skal tages en graviditetstest og det negative resultat skal bekræftes af den ordinerende læge inden påbegyndelse af behandling med Ponvory. Der skal foretages graviditetstest med passende intervaller under behandlingen.
- Hvis en kvinde bliver gravid, har mistanke om, at hun er gravid, eller beslutter at blive gravid, skal behandlingen med Ponvory stoppes med det samme, og kvinden skal spørge lægen til råds om risikoen for skadelige virkninger på fosteret. Der skal udføres opfølgende undersøgelser. Patienten skal straks fortælle det til den ordinerende læge, hvis hun bliver gravid (tilsigtet eller utilsigtet) under behandlingen og i op til 1 uge efter ophør af behandling med Ponvory.
- Ponvory skal stoppes mindst 1 uge inden undfangelsesforsøg.
- Sygdomsaktivitet kan vende tilbage, når behandlingen med Ponvory stoppes på grund af graviditet eller undfangelsesforsøg.
- Kvinder, der eksponeres for Ponvory, mens de er gravide, opfordres til at tilmelde sig Ponvory Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring (POEM), som overvåger udfaldet af graviditeten.
- Ponvory må ikke anvendes under amning.