

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

#### Ponvory 2 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg ponesimod

*Hulpstof met bekend effect*

Elke tablet bevat 23 mg lactose.

#### Ponvory 3 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 3 mg ponesimod

*Hulpstof met bekend effect*

Elke tablet bevat 22 mg lactose.

#### Ponvory 4 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 4 mg ponesimod

*Hulpstof met bekend effect*

Elke tablet bevat 21 mg lactose.

#### Ponvory 5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg ponesimod

*Hulpstof met bekend effect*

Elke tablet bevat 118 mg lactose.

#### Ponvory 6 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 6 mg ponesimod

*Hulpstof met bekend effect*

Elke tablet bevat 117 mg lactose.

#### Ponvory 7 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 7 mg ponesimod

*Hulpstof met bekend effect*

Elke tablet bevat 117 mg lactose.

#### Ponvory 8 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 8 mg ponesimod

*Hulpstof met bekend effect*

Elke tablet bevat 116 mg lactose.

#### Ponvory 9 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 9 mg ponesimod

*Hulpstof met bekend effect*

Elke tablet bevat 115 mg lactose.

#### Ponvory 10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg ponesimod

*Hulpstof met bekend effect*

Elke tablet bevat 114 mg lactose.

#### Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg ponesimod

*Hulpstof met bekend effect*

Elke tablet bevat 104 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet (tablet)

#### Ponvory 2 mg filmomhulde tabletten

Witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet van 5 mm doorsnede met '2' aan de ene kant en een boogje aan de andere kant.

#### Ponvory 3 mg filmomhulde tabletten

Rode, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet van 5 mm doorsnede met '3' aan de ene kant en een boogje aan de andere kant.

#### Ponvory 4 mg filmomhulde tabletten

Paarse, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet van 5 mm doorsnede met '4' aan de ene kant en een boogje aan de andere kant.

#### Ponvory 5 mg filmomhulde tabletten

Groene, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet van 8,6 mm doorsnede met '5' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

#### Ponvory 6 mg filmomhulde tabletten

Witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet van 8,6 mm doorsnede met '6' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

#### Ponvory 7 mg filmomhulde tabletten

Rode, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet van 8,6 mm doorsnede met '7' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

#### Ponvory 8 mg filmomhulde tabletten

Paarse, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet van 8,6 mm doorsnede met '8' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

#### Ponvory 9 mg filmomhulde tabletten

Bruine, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet van 8,6 mm doorsnede met '9' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

#### Ponvory 10 mg filmomhulde tabletten

Oranje, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet van 8,6 mm doorsnede met '10' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

#### Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten

Gele, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet van 8,6 mm doorsnede met '20' aan de ene kant en een boogje en een A aan de andere kant.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Ponvory is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverende vormen van multiple sclerose (RMS - *relapsing forms of MS*) met actieve ziekte, zoals gedefinieerd aan de hand van klinische kenmerken of kenmerken zichtbaar op beeldvorming.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling dient te worden ingesteld onder toezicht van een arts met ervaring in het behandelen van multiple sclerose.

#### Dosering

##### *Instellen van de behandeling*

De behandeling dient te worden begonnen met de 14-daagse startverpakking (zie rubriek 6.5). De behandeling begint met één tablet van 2 mg oraal eenmaal daags op dag 1 en de verhoging van de dosis gaat verder volgens het titratieschema weergegeven in tabel 1.

**Tabel 1: Dosistitratieschema**

| Dag van de titratie | Dagelijkse dosis |
|---------------------|------------------|
| Dag 1 en 2          | 2 mg             |
| Dag 3 en 4          | 3 mg             |
| Dag 5 en 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 en 14    | 10 mg            |

Als de dosistitratie wordt onderbroken, moeten de instructies voor gemiste doses worden gevolgd (zie ook rubriek 4.2, Hervatting na onderbreking van de behandeling tijdens de dosistitratie of de onderhoudsperiode).

#### *Onderhoudsdosis*

Als de dosistitratie is voltooid (zie ook rubriek 4.2, Instellen van de behandeling), is de aanbevolen onderhoudsdosis van Ponvory één tablet van 20 mg, eenmaal daags oraal ingenomen.

#### *Hervatting na onderbreking van de behandeling tijdens de dosistitratie of de onderhoudsperiode:*

- als er minder dan 4 achtereenvolgende doses zijn gemist, hervat de behandeling dan met de eerste gemiste dosis;
- als er 4 of meer achtereenvolgende doses zijn gemist, begin dan opnieuw met de behandeling met dag 1 (2 mg) van het titratieschema (nieuwe startverpakking).

Als er 4 of meer achtereenvolgende doses van ponesimod zijn gemist tijdens de titratie- of de onderhoudsperiode, wordt dezelfde monitoring van de eerste toediening aanbevolen als bij het instellen van de behandeling.

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Ouderen*

In de klinische studies met ponesimod waren geen patiënten opgenomen van 65 jaar en ouder. Ponesimod dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven bij patiënten met een leeftijd van 65 jaar en ouder, omdat er geen gegevens zijn over veiligheid en werkzaamheid.

##### *Nierfunctiestoornis*

Op basis van klinisch-farmacologische studies is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

##### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) (zie rubriek 5.2).

Ponvory is gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis (respectievelijk Child-Pugh-klasse B en C) (zie rubriek 4.3 en 5.2).

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Ponvory bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Ponesimod moet eenmaal daags oraal worden toegediend. Ponesimod kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Immunodeficiënte toestand (zie rubriek 4.4).
- Patiënten die de laatste 6 maanden een myocardinfarct, instabiele angina pectoris, beroerte, transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen waarvoor ziekenhuisopname was vereist, of hartfalen klasse III of IV volgens de *New York Heart Association* (NYHA) hebben doorgemaakt.
- Patiënten met een tweedegraads atrioventriculair (AV) blok type Mobitz-II of derdegraads AV-blok, of sick-sinussyndroom, tenzij de patiënt een functionerende pacemaker heeft (zie rubriek 4.4).
- Ernstige actieve infecties, actieve chronische infecties.
- Actieve maligniteiten.
- Matige of ernstige leverfunctiestoornis (respectievelijk Child-Pugh-klasse B en C).
- Tijdens zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Bradyaritmie

##### *Instellen van de behandeling met ponesimod*

Vóór aanvang van de behandeling met ponesimod dient er van alle patiënten een electrocardiogram (ECG) te worden verkregen om vast te stellen of er vooraf bestaande geleidingsstoornissen aanwezig zijn. Bij patiënten met bepaalde vooraf bestaande aandoeningen wordt monitoring aanbevolen bij toediening van de eerste dosis (zie hieronder).

Starten van de behandeling met ponesimod kan leiden tot een tijdelijke verlaging van de hartfrequentie en tot vertraging in de atrioventriculaire geleiding (zie rubriek 4.8 en 5.1). Daarom moet er een titratieschema worden toegepast om de onderhoudsdosis van ponesimod (20 mg) te bereiken (zie rubriek 4.2).

De daling van de hartfrequentie na de eerste toediening van ponesimod begint gewoonlijk binnen een uur en de hartfrequentie bereikt binnen 2-4 uur het laagste punt. Gewoonlijk is de hartfrequentie 4-5 uur na toediening weer hersteld tot het uitgangspunt. De gemiddelde afname van de hartfrequentie op dag 1 van de toediening (2 mg) was 6 slagen per minuut. Bij de optitratie na dag 1 was de afname van de hartfrequentie minder uitgesproken en na dag 3 werd er verder geen hartfrequentieafname na toediening waargenomen.

Vanwege de additieve effecten op verlaging van de hartfrequentie is voorzichtigheid geboden wanneer ponesimod wordt ingesteld bij patiënten die worden behandeld met een bètablokker. Het kan nodig zijn de behandeling met de bètablokker tijdelijk te onderbreken voordat met ponesimod wordt gestart (zie hieronder en rubriek 4.5).

Voor patiënten die met een stabiele dosis van een bètablokker worden behandeld, is het belangrijk de hartfrequentie in rust te beoordelen voordat de behandeling met ponesimod wordt begonnen. Als de hartfrequentie in rust bij chronische behandeling met een bètablokker hoger is dan 55 slagen/min, kan met ponesimod worden begonnen. Als de hartfrequentie in rust lager is dan of gelijk is aan 55 slagen/min, dient de behandeling met de bètablokker te worden onderbroken totdat de hartfrequentie in rust bij aanvang van de behandeling hoger is dan 55 slagen/min. Vervolgens kan de behandeling met ponesimod worden ingesteld. De behandeling met de bètablokker kan worden hervat nadat ponesimod is opgetitreerd tot de bedoelde onderhoudsdosis (zie rubriek 4.5). Starten van een behandeling met een bètablokker kan bij patiënten die een stabiele dosis ponesimod krijgen.

### *Monitoring bij toediening van de eerste dosis bij patiënten met bepaalde vooraf bestaande hartaandoeningen*

Aangezien het instellen van behandeling met ponesimod kan leiden tot een verlaging van de hartfrequentie wordt aanbevolen de volgende patiënten gedurende 4 uur na toediening van de eerste dosis te controleren: patiënten met sinusbradycardie [hartfrequentie minder dan 55 slagen/min], een eerstegraads AV-blok of tweedegraads AV-blok type Mobitz-I, of een voorgeschiedenis van een myocardinfarct of hartfalen dat meer dan 6 maanden voor het instellen van de behandeling is opgetreden en stabiel is (zie rubriek 5.1).

Dien de eerste dosis ponesimod toe in een setting waar hulpmiddelen beschikbaar zijn om symptomatische bradycardie goed te behandelen. Monitor patiënten na de eerste toediening gedurende 4 uur op klachten en verschijnselen van bradycardie met minimaal eenmaal per uur een meting van de hartfrequentie en de bloeddruk. Maak bij deze patiënten aan het eind van de 4-uurs-observatieperiode een ECG.

Na 4 uur wordt extra monitoring aanbevolen als een van de volgende afwijkingen aanwezig is (ook als er geen symptomen zijn). Ga dan door met de monitoring totdat de afwijking is verdwenen:

- 4 uur na toediening is de hartfrequentie minder dan 45 slagen/min;
- 4 uur na toediening is de hartfrequentie op het laagste niveau na de toediening, wat erop wijst dat het maximale farmacodynamische effect op het hart mogelijk nog niet heeft plaatsgevonden;
- het ECG 4 uur na toediening toont een nieuw tweede- of hogeregraads AV-blok.

Als er na de toediening symptomatische bradycardie, bradyaritmie of geleidingsgerelateerde symptomen optreden, of als er op het ECG 4 uur na toediening een nieuw ontstaan tweede- of hogeregraads AV-blok of een nieuw ontstane QTc-tijd langer dan of gelijk aan 500 msec zichtbaar is, start dan de gepaste behandeling, begin met continue ECG-monitoring en zet - als er geen farmacologische behandeling nodig is - die monitoring voort totdat de symptomen zijn verdwenen. Als farmacologische behandeling nodig is, ga dan 's nachts door met de monitoring en herhaal de 4-uurs monitoring na de tweede dosis.

### *Bij de volgende patiënten dient vóór het instellen van ponesimod een cardioloog te worden geraadpleegd om de algehele voordelen en risico's en de meest geschikte strategie voor monitoring te bepalen*

- bij patiënten met aanzienlijke QT-verlenging (QTc langer dan 500 msec) of die al worden behandeld met QT-verlengende geneesmiddelen met bekende aritmie-inducerende eigenschappen (risico op *torsade de pointes*);
- bij patiënten met atriumfladder/-fibrilleren of met aritmieën behandeld met anti-aritmica klasse Ia (bijv. kinidine, procainamide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol) (zie rubriek 4.5);
- bij patiënten met instabiele ischemische hartziekte, gedecompenseerd hartfalen dat optrad meer dan 6 maanden voor het instellen van de behandeling, een voorgeschiedenis van hartstilstand, cerebrovasculaire ziekte (TIA, beroerte meer dan 6 maanden voor het instellen van de behandeling), en hypertensie die niet onder controle is. Aangezien aanzienlijke bradycardie bij deze patiënten mogelijk slecht wordt verdragen, wordt behandeling niet aanbevolen;
- bij patiënten met een voorgeschiedenis van tweedegraads AV-blok type Mobitz-II of een hogeregraads AV-blok, sick-sinussyndroom, of een sino-atriaal hartblok (zie rubriek 4.3);
- bij patiënten met een voorgeschiedenis van terugkerende syncope of symptomatische bradycardie.
- Houd bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met geneesmiddelen die de hartfrequentie vertragen (bijv. bètablokkers, non-dihydropyridine calciumkanaalblokkers zoals diltiazem en verapamil, en andere geneesmiddelen die de hartfrequentie kunnen vertragen zoals digoxine) (zie hierboven en rubriek 4.5) rekening met de mogelijke noodzaak om over te stappen op geneesmiddelen die de hartfrequentie niet verlagen. Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen tijdens het instellen van ponesimod kan gepaard gaan met ernstige bradycardie en een hartblok.

## Infecties

### *Risico op infecties*

Ponesimod veroorzaakt een dosisafhankelijke afname in het aantal perifere lymfocyten tot 30-40% van de uitgangswaarden, als gevolg van reversibele sekwestratie van lymfocyten in lymfoïde weefsels. Ponesimod kan daarom het risico op infecties vergroten (zie rubriek 4.8). Bij gebruik van sfiningosine-1-fosfaat (S1P)-receptormodulators zijn levensbedreigende en zeldzame fatale infecties gemeld.

Voordat behandeling met ponesimod wordt ingesteld, dienen de resultaten van een recente (d.w.z. in de afgelopen 6 maanden of na stopzetting van de voorgaande behandeling) volledige bloedtelling (CBC) met differentiatie (inclusief het aantal lymfocyten) te worden beoordeeld. Er wordt ook aanbevolen om tijdens de behandeling periodiek een volledige bloedtelling uit te voeren. Een absoluut lymfocytenaantal van  $<0,2 \times 10^9/l$  dient, indien bevestigd, te leiden tot een onderbreking van de behandeling met ponesimod totdat de waarden gestegen zijn tot  $>0,8 \times 10^9/l$ ; op dat punt kan hervatting van de behandeling met ponesimod worden overwogen.

Bij patiënten met ernstige actieve infectie dient het begin van de toediening van ponesimod te worden uitgesteld, totdat de infectie is verdwenen.

Bij patiënten die tijdens de behandeling symptomen van een infectie hebben, dienen effectieve diagnostische en therapeutische strategieën te worden toegepast. Als een patiënt een ernstige infectie krijgt, dient opschorting van de behandeling met ponesimod te worden overwogen.

In het ontwikkelingsprogramma herstelden farmacodynamische effecten, zoals een verlagend effect op het aantal perifere lymfocyten, zich tot normaal binnen 1 week na het stoppen met ponesimod. In de OPTIMUM-studie herstelde het aantal perifere lymfocyten zich binnen 2 weken na het stoppen met ponesimod - het eerste geëvalueerde tijdstip - tot normaal. Men dient gedurende 1-2 weken nadat ponesimod is stopgezet waakzaam te blijven voor klachten en verschijnselen van infectie (zie hieronder en rubriek 4.8).

### *Herpesvirusinfecties*

In het ontwikkelingsprogramma van ponesimod zijn gevallen gemeld van herpesvirusinfectie (zie rubriek 4.8).

Patiënten die geen door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg bevestigde voorgeschiedenis hebben van varicella-zostervirus (VZV) (waterpokken) of zonder documentatie van een volledige vaccinatieluur tegen VZV dienen te worden getest op antilichamen tegen VZV voordat behandeling wordt ingesteld. Bij antilichaam-negatieve patiënten wordt een volledige vaccinatieluur met varicella-vaccin aanbevolen voordat met de behandeling met ponesimod wordt begonnen. De behandeling met ponesimod dient te worden uitgesteld tot 4 weken na de vaccinatie om het volle effect van de vaccinatie te laten optreden. Zie de paragraaf over vaccinaties hieronder.

### *Cryptokokkeninfecties*

Met andere S1P-receptormodulators zijn gevallen gemeld van fatale cryptokokkenmeningitis (CM) en gedissemineerde cryptokokkeninfecties. In het ontwikkelingsprogramma zijn bij met ponesimod behandelde patiënten geen gevallen gemeld van CM. Artsen dienen waakzaam te zijn voor klinische klachten en verschijnselen van CM. Patiënten met klachten en verschijnselen die passen bij een cryptokokkeninfectie dienen direct diagnostisch te worden beoordeeld en te worden behandeld. De behandeling met ponesimod dient te worden opgeschort totdat een cryptokokkeninfectie is uitgesloten. Als er een diagnose CM is gesteld, dient de geëigende behandeling te worden ingesteld.

### *Progressieve multifocale leuko-encefalopathie*

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is een opportunistische virale infectie van de hersenen, veroorzaakt door het John-Cunningham-virus (JCV), die gewoonlijk alleen voorkomt bij patiënten die immuungecompromitteerd zijn en die gewoonlijk leidt tot de dood of tot ernstige invaliditeit. Kenmerkende symptomen die gepaard gaan met PML zijn van diverse aard, verergeren in

de loop van dagen tot weken en bestaan onder andere uit progressieve zwakte aan één zijde van het lichaam of onhandigheid van ledematen, visusstoornissen en veranderingen in het denken, het geheugen en de oriëntatie, met verwardheid en veranderingen in de persoonlijkheid tot gevolg.

In het ontwikkelingsprogramma zijn bij met ponesimod behandelde patiënten geen gevallen van PML gemeld. PML is echter wel gemeld bij patiënten behandeld met een S1P-receptormodulator en andere behandelingen van multiple sclerose (MS) en is in verband gebracht met enkele risicofactoren (bijv. immuungecompromitteerde patiënten, polyfarmacie met immunosuppressiva). Artsen dienen waakzaam te zijn voor klinische symptomen of MRI-bevindingen die kunnen wijzen op PML. MRI-bevindingen kunnen duidelijk zijn voordat er sprake is van klinische klachten of verschijnselen. Bij een vermoeden van PML moet de behandeling met ponesimod worden onderbroken totdat PML is uitgesloten. Als PML wordt bevestigd, moet de behandeling met ponesimod worden gestaakt.

#### *Eerdere en gelijktijdige behandeling met antineoplastische, immunomodulerende of immunosuppressieve middelen*

Bij patiënten die antineoplastische, immunomodulerende of immunosuppressieve middelen gebruiken (waaronder corticosteroiden), of als er sprake is van een voorgeschiedenis van eerder gebruik van deze geneesmiddelen, dient er rekening te worden gehouden met mogelijke onbedoelde additieve effecten op het immuunsysteem voordat behandeling met ponesimod wordt ingesteld (zie rubriek 4.5).

Bij het overstappen van geneesmiddelen met langdurige effecten op het immuunsysteem moet rekening worden gehouden met de halfwaardetijd en het werkingsmechanisme van deze geneesmiddelen om mogelijke onbedoelde additieve effecten op het immuunsysteem te voorkomen, terwijl tegelijkertijd de risico's van reactivering van de ziekte tot een minimum beperkt moeten worden als behandeling met ponesimod wordt ingesteld.

Farmacokinetische/farmacodynamische modellering geeft aan dat het aantal lymfocyten bij >90% van de gezonde proefpersonen binnen 1 week na het stoppen met de behandeling met ponesimod terugkeerde naar het normale bereik (zie rubriek 5.1). In het ontwikkelingsprogramma werden farmacodynamische effecten, zoals verlaging van het aantal perifere lymfocyten, binnen 1 week na de laatste dosis weer normaal.

Gebruik van immunosuppressiva kan leiden tot een additief effect op het immuunsysteem, en daarom is het nodig voorzichtig te zijn tot 1 week na de laatste dosis ponesimod (zie rubriek 4.5).

#### *Vaccinaties*

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van vaccinaties bij patiënten die ponesimod gebruiken. Vaccinaties kunnen minder effectief zijn als ze worden toegediend tijdens behandeling met ponesimod.

Vermijd het gebruik van levende, verzwakte vaccins zolang patiënten ponesimod gebruiken. Als immunisatie met een levend, verzwakt vaccin is vereist, dient de ponesimod-behandeling 1 week voor en tot 4 weken na een geplande vaccinatie te worden onderbroken (zie rubriek 4.5).

#### Macula-oedeem

Ponesimod vergroot het risico op macula-oedeem (zie rubriek 4.8). Een oftalmologische beoordeling van de fundus, inclusief de macula, wordt aanbevolen bij alle patiënten alvorens met de behandeling te beginnen en nogmaals op welk tijdstip dan ook als een patiënt die wordt behandeld met ponesimod een verandering in het gezichtsvermogen meldt.

Volgens de ervaring in klinisch onderzoek bij patiënten met alle doses van ponesimod trad macula-oedeem op bij 0,7%; de meerderheid van de patiënten had vooraf bestaande risicofactoren of comorbiditeiten. De meeste gevallen traden op binnen de eerste 6 behandelmaanden.

Ponesimod-behandeling dient niet te worden ingesteld bij patiënten met macula-oedeem totdat dit is verdwenen.



Voortzetting van ponesimod-behandeling bij patiënten met macula-oedeem is niet onderzocht. Oogheelkundige beoordeling moet worden uitgevoerd bij patiënten die visuele symptomen van macula-oedeem ervaren en, indien bevestigd, moet de behandeling met ponesimod worden stopgezet. Bij het beslissen of de behandeling met ponesimod na resolutie dient te worden hervat, dient rekening te worden gehouden met de mogelijke voordelen en risico's voor de individuele patiënt.

*Macula-oedeem bij patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis of met diabetes mellitus*  
Patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis en patiënten met diabetes mellitus hebben een verhoogd risico op macula-oedeem tijdens behandeling met S1P-receptormodulatoren. Daarom dient de fundus, inclusief de macula, bij deze patiënten vóór het instellen van de behandeling met ponesimod te worden onderzocht en regelmatig te worden opgevolgd tijdens de behandeling.

### Respiratoire effecten

Dosisafhankelijke verlaging van het geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV<sub>1</sub>) en vermindering van de diffusiecapaciteit van de longen voor koolmonoxide (DL<sub>CO</sub>) werden waargenomen bij met ponesimod behandelde patiënten, het meest optredend in de eerste maand na het instellen van de behandeling (zie rubriek 4.8). Respiratoire symptomen die in verband zijn gebracht met ponesimod-behandeling kunnen worden hersteld door toediening van een kortwerkende bèta<sub>2</sub>-agonist.

Ponesimod dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige respiratoire aandoening, longfibrose en chronisch obstructieve longziekte (COPD). Spirometrische evaluatie van de respiratoire functie dient tijdens behandeling met ponesimod te worden uitgevoerd indien klinisch geïndiceerd.

### Leverschade

Verhogingen van transaminases kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met ponesimod (zie rubriek 4.8). Vóór aanvang van de behandeling met ponesimod dienen recente (d.w.z. in de afgelopen 6 maanden gemeten) transaminase- en bilirubinespiegels te worden beoordeeld.

Bij patiënten bij wie tijdens de behandeling symptomen ontstaan die op een leverfunctiestoornis wijzen, zoals onverklaarde misselijkheid, braken, abdominale pijn, vermoeidheid, anorexie, rash met eosinofilie of geelzucht en/of donkere urine, dienen te worden gecontroleerd op levertoxiciteit. Ponesimod dient te worden gestopt als significante leverschade wordt bevestigd (bijvoorbeeld bij ALAT > 3 x de bovengrens van de normaalwaarde (*upper limit of normal*, ULN) en totaalbilirubine > 2 x ULN).

Hoewel er geen gegevens zijn om vast te stellen dat patiënten met vooraf bestaande leverziekte een verhoogd risico hebben op verhoogde waarden voor de leverfunctietest als ze ponesimod gebruiken, dient men voorzichtig te zijn wanneer ponesimod wordt gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van significante leverziekte (zie rubriek 4.2).

### Verhoogde bloeddruk

Een lichte, reversibele verhoging van de bloeddruk (gemiddelde verandering minder dan 3 mmHg) werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met ponesimod (zie rubriek 4.8). De bloeddruk dient tijdens behandeling met ponesimod regelmatig te worden gecontroleerd en op de gepaste manier te worden behandeld.

### Huidneoplasmata

Aangezien er een mogelijk risico is op huidmaligniteiten (zie rubriek 4.8), dienen patiënten die worden behandeld met ponesimod te worden gewaarschuwd zich niet zonder bescherming bloot te stellen aan

zonlicht. Deze patiënten mogen niet gelijktijdig fotherapie met UV-B-straling of PUVA-fotochemotherapie krijgen.

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Uit dieronderzoek is gebleken dat ponesimod schade kan toebrengen aan de foetus. Vanwege het risico voor de foetus is ponesimod gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3 en 4.6). Vóór aanvang van de behandeling bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moet er een negatieve uitslag van een zwangerschapstest beschikbaar zijn (zie rubriek 4.6). Omdat het ongeveer 1 week duurt om ponesimod uit het lichaam te elimineren, dienen vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie te gebruiken om zwangerschap tijdens en 1 week na het stoppen met de ponesimod-behandeling te voorkomen.

#### Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom

Zeldzame gevallen van het posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met een S1P-receptormodulator. Dergelijke gebeurtenissen zijn niet gemeld bij met ponesimod behandelde patiënten in het ontwikkelingsprogramma. Echter, in het geval dat een met ponesimod behandelde patiënt enige onverwachte neurologische of psychiatrische klachten en verschijnselen (bijv. cognitieve functiestoornissen, gedragsveranderingen, corticale visusstoornissen of andere neurologisch corticale klachten en verschijnselen), enige klachten en verschijnselen die kunnen wijzen op een toename van intracraniale druk, of versnelde neurologische achteruitgang zou ontwikkelen, dan dient de arts direct een volledig lichamelijk en neurologisch onderzoek in te plannen en een MRI te overwegen. Symptomen van PRES zijn gewoonlijk reversibel maar kunnen zich ontwikkelen tot ischemische beroerte of een hersenbloeding. Vertraging in de diagnose en behandeling kan leiden tot permanente neurologische gevolgen. Bij vermoeden van PRES dient ponesimod te worden gestopt.

#### Terugkeer van de ziekteactiviteit na stopzetting van de behandeling met ponesimod

In zeldzame gevallen is na stopzetting van de behandeling met een S1P-receptormodulator melding gemaakt van ernstige exacerbatie van de ziekte, waaronder *rebound* van de ziekte. Er moet rekening worden gehouden met de kans op ernstige exacerbatie van de ziekte na stopzetting van de behandeling met ponesimod. Patiënten moeten worden geobserveerd op een ernstige exacerbatie of terugkeer van hevige ziekteactiviteit na stopzetting van de behandeling met ponesimod en zo nodig moet een gepaste behandeling worden ingesteld (zie hierboven).

#### Hulpstoffen

##### *Lactose*

Ponvory bevat lactose (zie rubriek 2). Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

##### *Natrium*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Antineoplastische, immunomodulerende of immunosuppressieve behandelingen

Ponesimod is niet onderzocht in combinatie met antineoplastische, immunomodulerende of immunosuppressieve behandelingen. Bij gelijktijdige toediening dient men voorzichtig te zijn vanwege het risico van additieve immuuneffecten tijdens een dergelijke behandeling en in de weken na toediening (zie rubriek 4.4).

### Anti-aritmica, QT-verlengende geneesmiddelen, geneesmiddelen die de hartfrequentie kunnen verlagen

Ponesimod is niet onderzocht bij patiënten die QT-verlengende geneesmiddelen gebruikten (zie rubriek 4.4).

### Bètablokkers

Het negatief chronotroop effect van gelijktijdige toediening van ponesimod en propranolol werd geëvalueerd in een speciale studie naar de farmacodynamiek en veiligheid. De toevoeging van ponesimod aan propranolol bij *steady state* heeft een additief effect op de hartfrequentie.

In een geneesmiddel-interactiestudie werd het titratieschema van ponesimod (zie rubriek 4.2) toegepast bij proefpersonen die behandeld werden met propranolol (80 mg) eenmaal daags bij *steady state*. In vergelijking met alleen ponesimod veroorzaakte de combinatie met propranolol na de eerste dosis ponesimod (2 mg) een afname van de hartslag met 12,4 slagen/min (90%-BI: -15,6 tot -9,1) in de gemiddelde hartfrequentie gemeten over een uur; de eerste dosis van ponesimod van 20 mg na optitratie veroorzaakte een afname van 7,4 slagen/min (90%-BI: -10,9 tot -3,9) in de gemiddelde hartfrequentie over een uur. In de farmacokinetiek van ponesimod of propranolol werden geen significante veranderingen waargenomen.

### Vaccins

Vaccinaties kunnen minder werkzaam zijn als ze worden toegediend tijdens behandeling met ponesimod en tot 1 week nadat de behandeling is gestopt (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van levende verzwakte vaccins kan het risico van infectie in zich dragen en moet daarom worden vermeden tijdens ponesimod-behandeling en tot 1 week na het stoppen met de behandeling met ponesimod (zie rubriek 4.4).

### Effect van andere geneesmiddelen op ponesimod

Het is onwaarschijnlijk dat geneesmiddelen die belangrijke CYP- of UGT-enzymen remmen, invloed hebben op de farmacokinetiek van ponesimod (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige toediening van ponesimod met sterke inductoren van meerdere metabole routes van ponesimod (zie rubriek 5.2) kunnen de systemische blootstelling aan ponesimod verlagen. Het is onduidelijk of deze verlaging klinisch relevant is.

Ponesimod is geen substraat van de transporteiwitten P-gp, BCRP, OATP1B1 of OATP1B3. Het is onwaarschijnlijk dat geneesmiddelen die deze transporteiwitten remmen, invloed hebben op de farmacokinetiek van ponesimod.

### Effect van ponesimod op andere geneesmiddelen

Het is onwaarschijnlijk dat ponesimod en de metabolieten ervan enige klinisch relevante potentie vertonen voor geneesmiddelinteractie via CYP- of UGT-enzymen of via transporteiwitten (zie rubriek 5.2).

### Orale anticonceptiva

Gelijktijdige toediening van ponesimod met een oraal hormonaal anticonceptivum (met 1 mg norethisteron/norethindron en 35 mcg ethinylestradiol) liet geen klinische relevante farmacokinetische interactie met ponesimod zien. Daarom wordt niet verwacht dat gelijktijdig gebruik van ponesimod de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva zal verminderen. Er zijn geen interactiestudies

uitgevoerd met orale anticonceptiva met andere progestagenen. Een effect van ponesimod op de blootstelling hiervan wordt echter niet verwacht.

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij vrouwen

Ponvory is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3). Vóór aanvang van de behandeling met Ponvory bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moet daarom een negatieve uitslag van een zwangerschapstest zijn verkregen en dient informatie te worden verstrekt over de mogelijkheid van een ernstig risico voor de foetus en de noodzaak van effectieve anticonceptie tijdens behandeling met ponesimod. Aangezien het na het stoppen met de behandeling ongeveer 1 week duurt om ponesimod uit het lichaam te elimineren, kan het mogelijke risico voor de foetus aanwezig blijven en moeten vrouwen tijdens deze periode effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4).

In de checklist voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg staan ook specifieke maatregelen. Deze maatregelen moeten worden geïmplementeerd voordat ponesimod aan vrouwelijke patiënten wordt voorgeschreven en tijdens hun behandeling.

Als de behandeling met ponesimod wordt gestopt omdat de patiënt zwanger wil worden, moet rekening worden gehouden met de mogelijke terugkeer van de ziekteactiviteit (zie rubriek 4.4).

#### Zwangerschap

Ponvory is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3). Hoewel er geen gegevens zijn over het gebruik van ponesimod bij zwangere vrouwen, is uit dieronderzoek reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Als een vrouw tijdens de behandeling zwanger wordt, moet de behandeling met ponesimod onmiddellijk worden gestopt. Er moet medische advies worden gegeven over het risico van schadelijke effecten op de foetus als gevolg van de behandeling (zie rubriek 5.3) en er moeten vervolgonderzoeken plaatsvinden.

Op basis van klinische ervaring bij patiënten die met een andere S1P-receptormodulator werden behandeld, is het gebruik in verband gebracht met een verhoogd risico op ernstige congenitale misvormingen.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of ponesimod of de metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Een studie bij lacterende ratten heeft aanwijzingen gegeven voor uitscheiding van ponesimod in moedermelk (zie rubriek 5.3). Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Ponvory mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

#### Vruchtbaarheid

Het effect van ponesimod op de vruchtbaarheid bij de mens is niet onderzocht. Gegevens uit preklinisch onderzoek wijzen er niet op dat ponesimod gepaard zou gaan met een verhoogd risico op verminderde vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Ponvory heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn nasofaryngitis (19,7%), alanineaminotransferase verhoogd (17,9%) en bovensteluchtweginfectie (11%).

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die met ponesimod werden gemeld in gecontroleerde klinische studies en niet-gecontroleerde extensiestudies worden weergegeven in volgorde van frequentie, met de meest voorkomende reacties eerst. De volgende frequentiecategorieën zijn gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 2: Lijst van bijwerkingen in tabelvorm**

| Systeem-/orgaanklasse  | Zeer vaak                                 | Vaak  | Soms              |
|--|---|---|-------------------|
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>                     | nasofaryngitis, bovenste-luchtweginfectie | urine­weginfectie, bronchitis, influenza, rhinitis, luchtweginfectie, luchtweginfectie viraal, faryngitis, sinusitis, virale infectie, herpes zoster, laryngitis, pneumonie |                   |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>                        |   | lymfopenie, lymfocytentelling verlaagd  |                   |
| <b>Psychische stoornissen</b>                                    |   | depressie, insomnia, angst  |                   |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b>                                  |   | duizeligheid, hypo-esthesie, somnolentie, migraine  |                   |
| <b>Oogaandoeningen</b>   |   | macula-oedeem   |                   |
| <b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>                      |   | vertigo   |                   |
| <b>Hartaandoeningen</b>  |   |   | bradycardie       |
| <b>Bloedvataandoeningen</b>                                      |   | hypertensie   |                   |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b> |   | dyspneu, hoest  |                   |
| <b>Maag darmstelselaandoeningen</b>                              |   | dyspepsie   | droge mond        |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>            |   | rugpijn, artralgie, pijn in extremiteit, ligamentverstuiking  | gewrichtszwelling |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>     |   | vermoeidheid, pyrexie, oedeem perifeer, borstongemak  |                   |

|                    |                                   |   |               |
|--------------------|-----------------------------------|---|---------------|
| <b>Onderzoeken</b> | alanine-aminotransferase verhoogd | aspartaataminotransferase verhoogd, hypercholesterolemie, leverenzym verhoogd, C-reefief proteïne verhoogd, transaminases verhoogd, cholesterol in bloed verhoogd | hyperkaliëmie |
|--------------------|-----------------------------------|---|---------------|

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Bradycardie*

In de fase III-studie OPTIMUM (zie rubriek 5.1), trad bradycardie bij het instellen van de behandeling (op dag 1 sinusbradycardie/hartfrequentie minder dan 50 slagen/min op het ECG) op bij 5,8% van de met ponesimod behandelde patiënten, tegenover 1,6% van de patiënten die teriflunomide 14 mg kregen. Patiënten bij wie bradycardie optrad, waren in het algemeen asymptomatisch. Bradycardie verdween bij alle patiënten zonder interventie en het was niet nodig om te stoppen met de ponesimod-behandeling. Op dag 1 hadden 3 patiënten behandeld met ponesimod na toediening asymptomatisch een hartfrequentie lager dan of gelijk aan 40 slagen/min; alle 3 de patiënten hadden al in de uitgangssituatie een hartfrequentie onder 55 slagen/min.

Het instellen van een ponesimod-behandeling is geassocieerd met voorbijgaande vertragingen in de AV-geleiding die eenzelfde tijds patroon volgen als de waargenomen afname van de hartfrequentie tijdens de dosistitratie. De vertragingen in de AV-geleiding manifesteerden zich als een eerstegraads AV-blok (verlengd PR-interval op het ECG). Dit kwam in de OPTIMUM-studie voor bij 3,4% van de met ponesimod behandelde patiënten en bij 1,2% van de patiënten die teriflunomide 14 mg kregen. In de OPTIMUM-studie werd geen tweedegraads AV-blok type Mobitz-I (Wenckebach) waargenomen. De geleidingsstoornissen waren doorgaans voorbijgaand en asymptomatisch, verdwenen binnen 24 uur, verdwenen zonder interventie, en het was niet nodig om de ponesimod-behandeling stop te zetten.

#### *Infecties*

In de fase III-studie OPTIMUM (zie rubriek 5.1) was het totale infectiepercentage vergelijkbaar bij de patiënten behandeld met ponesimod en degenen die teriflunomide 14 mg kregen (respectievelijk 54,2% en 52,1%). Nasofaryngitis en virale infecties kwamen meer voor bij met ponesimod behandelde patiënten. Ernstige infecties (zowel in ernst: *serious*, als in gradatie: *severe*) traden op bij 1,6% van de met ponesimod behandelde patiënten, tegenover 0,9% van de patiënten die teriflunomide 14 mg kregen.

In de OPTIMUM-studie was het percentage herpesinfecties niet verschillend tussen de met ponesimod behandelde patiënten en diegenen die teriflunomide 14 mg kregen (4,8%).

#### *Verlaging aantal lymfocyten in bloed*

In de OPTIMUM-studie kreeg 3,2% van de met ponesimod behandelde patiënten een lager lymfocytenaantal dan  $0,2 \times 10^9/l$ , tegenover geen van de patiënten die teriflunomide 14 mg kregen, waarbij de waarden in het algemeen weer herstelden tot boven  $0,2 \times 10^9/l$  terwijl ze op hun behandeling met ponesimod bleven.

#### *Macula-oedeem*

In de OPTIMUM-studie werd macula-oedeem gemeld bij 1,1% van de met ponesimod behandelde patiënten, tegenover geen van de patiënten die teriflunomide 14 mg kregen.

#### *Verhoging van leverenzymen*

In de OPTIMUM-studie steeg ALAT bij 17,3% van de met ponesimod behandelde patiënten tot drie keer de bovengrens van de normaalwaarde (*upper limit of normal*, ULN) en bij 4,6% tot vijf keer de ULN. Bij de patiënten die teriflunomide 14 mg kregen was dat respectievelijk bij 8,3% en 2,5%. ALAT steeg bij 0,7% van de met ponesimod behandelde patiënten tot acht maal ULN, tegenover 2,1%

van de patiënten die teriflunomide 14 mg kregen. De meerderheid van de verhogingen trad op binnen 6 of 12 maanden na aanvang van de behandeling. ALAT-waarden keerden terug tot normaal nadat ponesimod was gestopt. De meeste gevallen van ALAT-verhogingen tot  $\geq 3 \times \text{ULN}$  werden weer normaal op de voortgezette ponesimod-behandeling, en de overige gevallen na beëindiging van de behandeling. In klinische studies werd ponesimod stopgezet als de verhoging hoger was dan een drievoudige verhoging en de patiënt symptomen vertoonde die verband houden met leverdisfunctie.

#### *Insulten*

In de OPTIMUM-studie werden gevallen van insulten gemeld bij 1,4% van de met ponesimod behandelde patiënten, tegenover bij 0,2% van de patiënten die teriflunomide 14 mg kregen. Het is niet bekend of deze gebeurtenissen te maken hadden met de effecten van MS, met ponesimod, of met een combinatie van beide.

#### *Respiratoire effecten*

Dosisafhankelijke verlagingen van het geforceerd expiratoir volume in 1 seconde ( $\text{FEV}_1$ ) werden waargenomen bij patiënten behandeld met ponesimod (zie rubriek 4.4). In de OPTIMUM-studie had van de met ponesimod behandelde patiënten een groter deel een verlaging van meer dan 20% t.o.v. de uitgangssituatie in percentage voorspeld  $\text{FEV}_1$  dan van de patiënten die teriflunomide 14 mg kregen, namelijk respectievelijk 19,4% en 10,6%. De afname van percentage voorspeld  $\text{FEV}_1$  na 2 jaar t.o.v. de uitgangssituatie was 8,3% bij met ponesimod behandelde patiënten tegenover 4,4% bij patiënten die teriflunomide 14 mg kregen. De veranderingen in  $\text{FEV}_1$  en  $\text{DL}_{\text{CO}}$  bleken na stopzetting van de behandeling gedeeltelijk reversibel te zijn. In de OPTIMUM-studie stopten 7 patiënten met ponesimod vanwege pulmonale bijwerkingen (dyspneu). Ponesimod is onderzocht bij MS-patiënten met lichte tot matige astma of COPD. De veranderingen in  $\text{FEV}_1$  waren in deze subgroep vergelijkbaar met de subgroep van patiënten zonder longziekte in de uitgangssituatie.

#### *Verhoogde bloeddruk*

In de OPTIMUM-studie hadden met ponesimod behandelde patiënten een gemiddelde verhoging van 2,9 mmHg in de systolische bloeddruk en van 2,8 mmHg in de diastolische bloeddruk, tegenover respectievelijk 2,8 mmHg en 3,1 mmHg bij patiënten die teriflunomide 14 mg kregen. Een verhoging in de bloeddruk met ponesimod werd voor het eerst opgemerkt na ongeveer 1 maand na het instellen van de behandeling en bleef bij voortgezette behandeling aanwezig. De bloeddrukwaarden na stopzetting van de ponesimod-behandeling wijzen op reversibiliteit. Hypertensie werd als bijwerking gemeld bij 10,1% van de met ponesimod behandelde patiënten en bij 9,0% van de patiënten die teriflunomide 14 mg kregen.

#### *Huidneoplasmata*

In de OPTIMUM-studie werd bij met ponesimod behandelde patiënten één geval gemeld van een maligne melanoom en twee gevallen van basaalcelcarcinoom (0,4%), tegenover één geval van basaalcelcarcinoom (0,2%) bij patiënten die teriflunomide 14 mg kregen. Een verhoogd risico op cutane maligniteiten is gemeld bij gebruik van een andere S1P-receptormodulator.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

#### **België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie  
Postbus 97

1000 BRUSSEL Madou

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

#### **Nederland**

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## 4.9 Overdosering

### Symptomen en klachten

Bij patiënten die een overdosis ponesimod hebben ingenomen is het - in het bijzonder bij het beginnen of hervatten van de behandeling - belangrijk te letten op klachten en verschijnselen van zowel bradycardie als AV-geleidingsblok, mogelijk met monitoring gedurende de nacht. De hartfrequentie en bloeddruk dienen regelmatig gecontroleerd te worden, en er dienen ECG's te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1).

### Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor ponesimod. Noch dialyse, noch plasmawisseling zal resulteren in relevante verwijdering van ponesimod uit het lichaam. De verlaging van de hartfrequentie als gevolg van ponesimod kan worden omgekeerd door atropine.

In het geval van overdosering dient ponesimod te worden gestopt en dient een algemene ondersteunende behandeling te worden gegeven totdat de klinische toxiciteit is verminderd of verdwenen. Het is te adviseren een vergiftigingscentrum te raadplegen om de nieuwste aanbevelingen te verkrijgen voor het behandelen van een overdosis.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA50

### Werkingsmechanisme

Ponesimod is een modulator van de sfgingosine-1-fosfaatreceptor (een S1P-receptormodulator). Ponesimod bindt met hoge affiniteit aan de S1P-receptor 1, gelegen op lymfocyten.

Ponesimod blokkeert de capaciteit van lymfocyten om vanuit lymfeklieren te migreren. Hierdoor neemt het aantal lymfocyten in perifere bloed af. Het mechanisme waarmee ponesimod bij multiple sclerose therapeutische effecten uitoefent, kan te maken hebben met een verminderde migratie van lymfocyten naar het centraal zenuwstelsel.

### Farmacodynamische effecten

#### *Immuunsysteem*

Bij gezonde vrijwilligers veroorzaakt ponesimod vanaf een eenmalige dosis van 5 mg een dosisafhankelijke afname van het aantal lymfocyten in perifere bloed, veroorzaakt door reversibele sekwestratie van lymfocyten in lymfoïde weefsels, waarbij de grootste afname 6 uur na toediening wordt waargenomen. Na 7 dagelijkse doses van 20 mg was de grootste afname in het absolute gemiddelde aantal lymfocyten tot 26% van de uitgangssituatie (650 cellen/ $\mu$ l), waargenomen 6 uur na toediening. Dit treft subsets van B-cellen [CD19+] en T-cellen [CD3+] uit perifere bloed, T-helpercellen [CD3+CD4+] en cytotoxische T-cellen [CD3+CD8+], maar niet NK-cellen. T-helpercellen waren gevoeliger voor de effecten van ponesimod dan cytotoxische T-cellen.

Farmacokinetische/farmacodynamische modellering geeft aan dat het aantal lymfocyten bij >90% van de gezonde proefpersonen binnen 1 week na het stoppen met de behandeling met ponesimod terugkeerde naar het normale bereik. In het ontwikkelingsprogramma keerde het aantal perifere lymfocyten binnen 1 week na stopzetting van ponesimod terug naar het normale bereik.



In de OPTIMUM-studie was het aantal lymfocyten bij het eerste geplande vervolgbezoek (dag 15) na stopzetting van de behandeling met ponesimod bij 94% van de patiënten teruggekeerd naar het normale bereik en bij 99% van de patiënten tot boven  $0,8 \times 10^9$  cellen/l.

#### *Hartfrequentie en hartritme*

Ponesimod veroorzaakt na aanvang van de behandeling een voorbijgaande dosisafhankelijke afname van de hartfrequentie en vertraging van de AV-geleiding (zie rubriek 4.4). De hartfrequentie neemt af tot een plateau bij doses hoger dan of gelijk aan 40 mg, en bradyaritmische gebeurtenissen (AV-blok) werden onder behandeling met ponesimod in hogere incidentie waargenomen dan bij placebo. Dit effect begint binnen het eerste uur na de toediening en is 2-4 uur na toediening maximaal. De hartfrequentie keert in het algemeen op dag 1, 4-5 uur na toediening, terug naar het niveau van voor de toediening en het effect neemt bij herhaalde toediening af, wat wijst op tolerantie.

Met de geleidelijke optitratie van ponesimod wordt de afname van de hartfrequentie minder uitgesproken en er werd geen tweedegraads AV-blok van type Mobitz-II of hogeregraads AV-blok waargenomen.

De afname van de hartfrequentie veroorzaakt door ponesimod kan worden omgekeerd door atropine.

#### *Effect op het QT/QTc-interval en cardiale elektrofysiologie*

In een grondig onderzoek naar de QT, met supra-therapeutische doses van 40 mg en 100 mg (respectievelijk 2-maal en 5-maal de aanbevolen onderhoudsdosis) ponesimod bij *steady state*, leidde behandeling met ponesimod tot lichte verlenging van het individueel gecorrigeerde QT (QTcI)-interval, waarbij de bovengrens van het tweezijdige 90%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 11,3 ms (bij 40 mg) en 14,0 ms (bij 100 mg) was. Er was geen consistent signaal dat behandeling met ponesimod gepaard gaat met een verhoogde incidentie van QTcI-uitschieters, noch in de absolute waarden, noch in de verandering ten opzichte van de Ausgangssituatie. Op basis van het verband tussen concentratie en effect wordt er geen klinisch relevant effect verwacht op het QTc-interval bij de therapeutische dosis van 20 mg (zie rubriek 4.4).

#### *Longfunctie*

Dosisafhankelijke afnames in absolute waarden van het geforceerd expiratoir volume in 1 seconde werden waargenomen bij met ponesimod behandelde proefpersonen en deze waren groter dan bij proefpersonen die placebo gebruikten (zie rubriek 4.8).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van ponesimod werd onderzocht in de fase III-studie OPTIMUM, een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde superioriteitsstudie met actieve controle en parallele groepen bij patiënten met recidiverende MS (RMS) die gedurende 108 weken werden behandeld. In de studie werden patiënten opgenomen met recidiverend beloop van MS vanaf het begin (RRMS of SPMS met bovendien recidieven) en een score op de *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) van 0 tot 5,5, die in het voorgaande jaar ten minste één recidief hadden gehad, of twee recidieven in de voorgaande twee jaar, of met minstens één met gadolinium aangekleurde (*gadolinium-enhancing*, Gd+) laesie op een hersen-MRI binnen de voorafgaande 6 maanden of in de Ausgangssituatie.

Patiënten werden gerandomiseerd naar behandeling eenmaal daags met ofwel ponesimod ofwel teriflunomide 14 mg, te beginnen met een 14-daagse dosistitratie (zie rubriek 4.2). Neurologische beoordelingen werden elke 12 weken uitgevoerd, en bovendien ten tijde van een vermoed recidief. Hersen-MRIs werden uitgevoerd in de Ausgangssituatie en in de weken 60 en 108.

Het primaire eindpunt van de studie was het aantal recidieven op jaarbasis (*annualised relapse rate*, ARR) vanaf de Ausgangssituatie tot het einde van de studie (EOS). De van tevoren gespecificeerde hiërarchische testvolgorde om op terug te vallen omvatte het primaire eindpunt en de secundaire eindpunten: cumulatieve aantal gecombineerde unieke actieve laesies (CUAL, gedefinieerd als nieuwe Gd+-T1-laesies plus nieuwe of groter wordende T2-laesies [zonder laesies dubbel te tellen]) vanaf de Ausgangssituatie tot week 108; tijd tot 12-weekse *confirmed disability accumulation* (CDA) vanaf de

uitgangssituatie tot EOS; tijd tot 24-weekse CDA vanaf de uitgangssituatie tot EOS. Een CDA op 12 weken was gedefinieerd als een toename van ten minste 1,5 in EDSS voor proefpersonen met een uitgangs-EDSS-score van 0, of een toename van ten minste 1,0 in EDSS voor proefpersonen met een uitgangs-EDSS-score van 1,0 tot 5,0, of een toename van ten minste 0,5 in EDSS voor proefpersonen met een uitgangs-EDSS-score van  $\geq 5,5$ , die na 12 weken was bevestigd.

In de OPTIMUM-studie werden 1 133 patiënten gerandomiseerd naar ofwel ponesimod (N=567) of teriflunomide 14 mg (N=566); 86,4% van de met ponesimod behandelde patiënten en 87,5% van de met teriflunomide 14 mg behandelde patiënten voltooiden de studie volgens het protocol. De demografische kenmerken en ziektekenmerken in de uitgangssituatie waren in beide behandelgroepen in evenwicht. In de uitgangssituatie was de gemiddelde leeftijd van de patiënten 37 jaar (standaarddeviatie 8,74), 97% was wit en 65% was vrouw. De gemiddelde ziekte duur was 7,6 jaar, het gemiddelde aantal recidieven in het voorgaande jaar was 1,3, en de gemiddelde EDSS-score was 2,6; 57% van de patiënten had nooit eerder een ziektemodificerende behandeling (*disease modifying treatment*, DMT) voor MS gehad. In de uitgangssituatie had 40% van de met ponesimod behandelde patiënten één of meer Gd+-T1-laesies op de hersen-MRI (gemiddeld 1,9).

De resultaten worden weergegeven in tabel 3. Analyse van de patiëntenpopulaties met verschillende uitgangsniveaus van ziekteactiviteit, waaronder ook actieve en zeer actieve ziekte, liet zien dat de werkzaamheid van ponesimod op de primaire en secundaire eindpunten daarbij consistent was met die in de totale populatie.

**Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten in de OPTIMUM-studie**

|   | <b>ponesimod 20 mg</b>                        | <b>teriflunomide 14 mg</b> |
|---|---|----------------------------|
| Klinisch eindpunt   | N=567   | N=566                      |
| <b>Primair eindpunt</b>   |   |                            |
| Gemiddelde <i>Annualised Relapse Rate</i> <sup>a</sup>            | 0,202   | 0,290                      |
| Relatieve reductie  | 30,5% (p=0,0003)*<br>(95%-CL's: 15,2%; 43,0%) |                            |
| Patiënten met ten minste één bevestigd recidief                   | 29,3%   | 39,4%                      |
| <b>Secundaire eindpunten</b>                                      |   |                            |
| <i>Confirmed Disability Accumulation (CDA)</i> <sup>b</sup>       | N=567   | N=566                      |
| Patiënten <sup>b</sup> met 12-weekse CDA                          | 10,8%   | 13,2%                      |
| Relatiefriscoreductie <sup>c</sup>                                | 17% (p=0,2939)<br>(95%-CL's: -18%; 42%)       |                            |
| Patiënten <sup>b</sup> met 24-weekse CDA                          | 8,7%  | 10,5%                      |
| Relatiefriscoreductie <sup>c</sup>                                | 16% (p=0,3720)<br>(95%-CL's: -24%; 43%)       |                            |
| <b>MRI-eindpunten</b>   |   |                            |
| Cumulatieve aantal <i>Combined Unique Active Lesions (CUAL's)</i> | N=539   | N=536                      |
| Gemiddeld aantal CUAL's per jaar <sup>d</sup>                     | 1,41  | 3,16                       |
| Relatieve reductie  | 56% (p<0,0001)*<br>(95%-CL's: 45,8%; 63,6%)   |                            |

---

Alle analyses zijn gebaseerd op de volledige analyseset (FAS). Deze bevat alle gerandomiseerde patiënten. 'N' betreft het aantal patiënten dat in elk van de eindpuntanalyses is opgenomen, per behandelgroep.

- <sup>a</sup> Gedefinieerd als bevestigde recidieven per jaar tot het einde van de studie (negatief binomiaal regressiemodel met stratificatievariabelen (EDSS  $\leq$  3,5 versus EDSS  $>$  3,5; DMT binnen de laatste 2 jaar voor randomisatie [Ja/Nee]) en het aantal recidieven in het jaar voorafgaand aan de opname in de studie ( $\leq$ 1,  $\geq$ 2) als covariabelen)
- <sup>b</sup> Op basis van de tijd tot de eerste 12-weekse/24-weekse CDA-gebeurtenis tot het einde van de studie (Kaplan-Meier schattingen in week 108)
- <sup>c</sup> Gedefinieerd als tijd tot 12-weekse/24-weekse CDA vanaf de uitgangssituatie tot het einde van de studie (*Stratified Cox proportional hazard model*, p-waarde gebaseerd op de *stratified log rank test*). Twee van tevoren geplande indirecte vergelijkingsmethodes toonden beide een consistent klinisch betekenisvol effect van ponesimod in vergelijking met placebo op de tijd tot de eerste 12-weekse CDA, de *Matching-Adjusted Indirect Comparison* (MAIC)-benadering toonde dat ponesimod de 12-weekse CDA met 40% reduceerde in vergelijking met placebo (*hazard ratio*: 0,60 [95%-BI: 0,34; 1,05]) en de *Model-Based Meta-Analysis* (MBMA) liet zien dat ponesimod het risico van de 12-weekse CDA met 39% reduceerde in vergelijking met placebo (*hazard ratio*: 0,61 [95%-CL's: 0,47; 0,80]).
- <sup>d</sup> Gedefinieerd als nieuwe Gd+ T1-laesies plus nieuwe of groter wordende T2-laesies [zonder laesies dubbel te tellen] per jaar van de uitgangssituatie tot week 108 (negatief binomiaal regressiemodel met stratificatiefactoren en Gd+-T1-laesies (aanwezig/afwezig) in de uitgangssituatie als covariabelen)
- \* statistisch significant volgens de van tevoren vastgestelde teststrategie op multiplicititeit, CL's: *Confidence Limits*

## Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ponvory in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met multiple sclerose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van ponesimod is bij gezonde proefpersonen en proefpersonen met multiple sclerose gelijk.

Het farmacokinetische profiel van ponesimod toonde 'lage tot matige' interindividuele variabiliteit, ongeveer 6% - 33% en 'lage' intra-individuele variabiliteit, ongeveer 12% - 20%.

### Absorptie

De tijd waarin de maximale plasmaconcentratie van ponesimod wordt bereikt, is 2-4 uur na toediening. De absolute orale biologische beschikbaarheid van een dosis van 10 mg is 83,8%.

### *Effect van voedsel*

Voedsel heeft geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van ponesimod. Daarom kan ponesimod met of zonder voedsel worden ingenomen.

### Distributie

Na intraveneuze toediening aan gezonde proefpersonen is het distributievolume van ponesimod bij *steady state* 160 liter.

Ponesimod wordt in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten ( $>$  99%) en wordt voornamelijk (78,5%) verdeeld naar de plasmafractie van volbloed. Dierstudies laten zien dat ponesimod de bloed-hersenbarrière gemakkelijk passeert.

### Biotransformatie

Ponesimod wordt bij de mens uitgebreid gemetaboliseerd voordat het wordt uitgescheiden, hoewel onveranderd ponesimod het belangrijkste circulerende onderdeel in plasma was. Twee inactieve circulerende metabolieten, M12 en M13, zijn ook in plasma bij de mens aangetoond. M13 is verantwoordelijk voor ongeveer 20% van de totale blootstelling aan actief geneesmiddel en M12 voor 6%. Beide metabolieten zijn inactief op de S1P-receptoren in concentraties die worden bereikt met therapeutische doses van ponesimod.

*In-vitro*-studies met preparaten van menselijke lever geven aan dat ponesimod wordt gemetaboliseerd door meerdere, afzonderlijke enzymssystemen, waaronder diverse CYP450- (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A en CYP4F12), UGT- (voornamelijk UGT1A1 en UGT2B7) en non-CYP450-oxidatieve enzymen, zonder opvallend grote bijdrage van enig afzonderlijk enzym.

*In-vitro*-onderzoeken geven aan dat ponesimod en zijn metaboliet M13 bij de therapeutische dosis van 20 mg eenmaal daags geen klinisch relevante geneesmiddelinteractie-capaciteit vertoont voor CYP- of UGT-enzymen of transporteiwitten.

### Eliminatie

Na een eenmalige intraveneuze toediening is de totale klaring van ponesimod 3,8 liter/uur. De eliminatiehalfwaardetijd na orale toediening is ongeveer 33 uur.

Na een eenmalige orale toediening van <sup>14</sup>C-ponesimod werd 57% tot 80% van de dosis teruggevonden in feces (16% als onveranderd ponesimod), en 10% tot 18% in urine (geen onveranderd ponesimod).

### Lineariteit/non-lineariteit

Na orale toediening van ponesimod namen de  $C_{max}$  en de AUC ongeveer dosisgerelateerd toe in het onderzochte dosisbereik (1-75 mg). Bij *steady state* zijn de waarden ongeveer 2,0 tot 2,6 maal hoger dan met een eenmalige dosis en worden bereikt na 4 dagen toediening van de onderhoudsdosis van ponesimod.

### Specifieke patiëntengroepen

#### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Bij volwassen proefpersonen met matige of ernstige nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring (CrCl) zoals bepaald met de Cockcroft-Gault-formule tussen 30 en 59 ml/min voor matige en <30 ml/min voor ernstige), waren er geen significante veranderingen in de  $C_{max}$  en AUC van ponesimod in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie (CrCl>90 ml/min). Het effect van dialyse op de farmacokinetiek van ponesimod is niet onderzocht. Als gevolg van de hoge binding aan plasma-eiwitten (meer dan 99%) van ponesimod, wordt niet verwacht dat dialyse de totale en ongebonden ponesimod-concentratie verandert en op basis van deze overwegingen wordt niet verwacht dat dosisaanpassingen nodig zijn.

#### *Leverfunctiestoornis*

Bij volwassen proefpersonen zonder MS, met lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis (respectievelijk Child-Pugh-klasse A, B en C, N=8 in elke categorie) was de  $AUC_{0-\infty}$  van ponesimod respectievelijk verhoogd met een factor 1,3, 2,0 en 3,1 in vergelijking met gezonde proefpersonen. Op basis van de farmacokinetische populatiebeoordeling in een grotere groep proefpersonen (N=1 245), waaronder 55 proefpersonen met MS met lichte leverinsufficiëntie (ingedeeld op basis van de criteria van de *National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group*) was de schatting een 1,1-voudige toename van de  $AUC_{0-\infty}$  van ponesimod bij deze groep in vergelijking met proefpersonen met een normale leverfunctie.

Ponesimod is gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis, aangezien de risico's op bijwerkingen groter kunnen zijn.

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse A).

#### *Leeftijd*

De resultaten uit een farmacokinetische populatieanalyse gaf aan dat leeftijd (bereik: 17 tot 65 jaar) geen significant effect heeft op de farmacokinetiek van ponesimod. Ponesimod is niet onderzocht bij de populatie van ouderen (>65 jaar).

### *Geslacht*

Geslacht heeft geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van ponesimod.

### *Ras*

Er werden geen klinisch relevante farmacokinetische verschillen waargenomen tussen Japanse en Kaukasische of zwarte en witte proefpersonen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In de long werden voorbijgaande adaptieve pulmonale histiocytose en toegenomen longgewicht waargenomen bij muizen, ratten en honden na 4 weken toediening van ponesimod, maar na 13 tot 52 weken toediening waren die bevindingen niet langer aanwezig of ze waren minder uitgesproken. De *no-observed-adverse-effect-levels* (NOAEL's) voor longverschijnselen werden vastgesteld in toxiciteitsstudies van 4 weken bij ratten en honden en deze NOAEL's gingen gepaard met waarden voor  $C_{max}$  en  $AUC_{0-24}$  die vergelijkbaar waren met of lager waren dan die bij systemische blootstelling bij de mens na gebruik van de aanbevolen dosis voor de mens (*recommended human dose*, RHD) van 20 mg/dag.

Bij de hond waren arteriële laesies die werden waargenomen in het hart, secundair aan hemodynamische veranderingen. De hond staat erom bekend bijzonder gevoelig te zijn voor hemodynamische veranderingen in het hart en de toxiciteit die daarmee gepaard gaat, is mogelijk soortspecifiek en niet voorspellend voor een risico bij de mens. In vergelijking met systemische blootstelling bij de mens bij de RHD van 20 mg/dag was de NOAEL bij de hond 4,3 en 6,2 maal de systemische blootstelling bij de mens op basis van respectievelijk de  $AUC_{0-24}$  en de  $C_{max}$ .

### Genotoxiciteit en carcinogeniciteit

Ponesimod vertoonde *in vitro* en *in vivo* geen genotoxisch potentieel.

Carcinogeniteitsstudies met orale inname van ponesimod en met een duur tot 2 jaar werden uitgevoerd bij muizen en ratten. Bij ratten werden geen neoplastische laesies waargenomen tot bij de hoogste geteste dosis, overeenkomend met een plasmablootstelling aan ponesimod (AUC) die 18,7 keer hoger is dan bij de mens bij de RHD van 20 mg. Bij muizen verhoogde ponesimod de gezamenlijke totale incidentie van hemangiosaroom en hemangioom bij alle behandelde mannelijke dieren en bij de vrouwelijke dieren die een hoge dosis kregen. De laagste dosis die bij vrouwelijke dieren werd getest, is het *no-observed-effect-level* (NOEL) voor carcinogenese en de  $AUC_{0-24}$  is 2,4 keer de systemische blootstelling bij de mens bij de RHD van 20 mg.

### Vruchtbaarheid en reproductietoxiciteit

Ponesimod had geen effect op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten bij plasmablootstellingsniveaus (AUC) tot ongeveer 18 keer (voor mannelijke ratten) en 31 keer (voor vrouwelijke ratten) de niveaus bij de mens bij de RHD van 20 mg/dag.

Wanneer ponesimod oraal werd toegediend aan zwangere ratten tijdens de periode van de organogenese, werden de embryo-foetale overleving, de groei en de morfologische ontwikkeling ernstig beperkt. Teratogene effecten met grote skelet- en viscerale afwijkingen werden eveneens waargenomen. Wanneer ponesimod oraal werd toegediend aan zwangere konijnen tijdens de periode van de organogenese, werd een geringe toename opgemerkt in verlies na de innesteling en in bevindingen bij de foetus (op de viscera en het skelet). De plasmablootstelling (AUC) bij ratten en konijnen bij de NOAEL (1 mg/kg/dag bij beide soorten) is lager dan die bij de mens bij de RHD van 20 mg/dag.

Wanneer ponesimod oraal werd toegediend aan vrouwelijke ratten tijdens de hele zwangerschap en lactatieperiode, werden bij de hoogste geteste dosis bij het nageslacht verminderde overleving en gewichtstoename van de jongen en vertraagde seksuele rijping waargenomen. Bij de F1-vrouwelijke

dieren was vruchtbaarheid verminderd. De AUC<sub>0-24</sub> bij de NOAEL van 10 mg/kg/dag is 1,2 tot 1,5 keer die bij de mens bij de RHD van 20 mg/dag. Ponesimod was aanwezig in het plasma van de F1-jongen, wat wijst op blootstelling vanuit de moedermelk.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Tabletkern

Croscarmellose natrium  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat  
Microkristallijne cellulose  
Povidon K30  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Natriumlaurylsulfaat

#### Filmomhulling

Hypromellose 2910  
Lactosemonohydraat  
Macrogol 3350  
Titaandioxide  
Triacetine

#### *Ponvory 3 mg filmomhulde tabletten*

IJzeroxide rood (E172)  
IJzeroxide geel (E172)

#### *Ponvory 4 mg filmomhulde tabletten*

IJzeroxide rood (E172)  
Zwart ijzeroxide (E172)

#### *Ponvory 5 mg filmomhulde tabletten*

Zwart ijzeroxide (E172)  
IJzeroxide geel (E172)

#### *Ponvory 7 mg filmomhulde tabletten*

IJzeroxide rood (E172)  
IJzeroxide geel (E172)

#### *Ponvory 8 mg filmomhulde tabletten*

IJzeroxide rood (E172)  
Zwart ijzeroxide (E172)

#### *Ponvory 9 mg filmomhulde tabletten*

IJzeroxide rood (E172)  
Zwart ijzeroxide (E172)  
IJzeroxide geel (E172)

#### *Ponvory 10 mg filmomhulde tabletten*

IJzeroxide rood (E172)  
IJzeroxide geel (E172)

#### *Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten*

IJzeroxide geel (E172)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

De Alu/alu-bliester met droogmiddel bestaat uit een gelamineerde koud vormgegeven aluminium film met geïntegreerd droogmiddel en een gelamineerde doordruk-afdekfilm van Alu.

### Startverpakking

Elke blisterverpakking van 14 filmomhulde tabletten voor een behandelingsschema van 2 weken bevat:

2 filmomhulde tabletten van 2 mg

2 filmomhulde tabletten van 3 mg

2 filmomhulde tabletten van 4 mg

1 filmomhulde tablet van 5 mg

1 filmomhulde tablet van 6 mg

1 filmomhulde tablet van 7 mg

1 filmomhulde tablet van 8 mg

1 filmomhulde tablet van 9 mg

3 filmomhulde tabletten van 10 mg

### Ponvory 20 mg filmomhulde tabletten (onderhoudsverpakking)

Verpakking met 28 filmomhulde tabletten of multiverpakking met 84 (3 verpakkingen van 28) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/21/1550/001

EU/1/21/1550/002

EU/1/21/1550/003

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 mei 2021

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

30/05/2022