

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ponvory 2 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg ponesimod

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 23 mg laktos.

Ponvory 3 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 3 mg ponesimod

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 22 mg laktos.

Ponvory 4 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 4 mg ponesimod

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 21 mg laktos.

Ponvory 5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg ponesimod

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 118 mg laktos.

Ponvory 6 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 6 mg ponesimod

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 117 mg laktos.

Ponvory 7 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 7 mg ponesimod

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 117 mg laktos.

Ponvory 8 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 8 mg ponesimod

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 116 mg laktos.

Ponvory 9 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 9 mg ponesimod

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 115 mg laktos.

Ponvory 10 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg ponesimod

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 114 mg laktos.

Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg ponesimod

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 104 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Ponvory 2 mg filmdragerade tabletter

Vit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 5 mm med ”2” på den ena sidan och en båge på den andra sidan.

Ponvory 3 mg filmdragerade tabletter

Röd, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 5 mm med ”3” på den ena sidan och en båge på den andra sidan.

Ponvory 4 mg filmdragerade tabletter

Lila, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 5 mm med ”4” på den ena sidan och en båge på den andra sidan.

Ponvory 5 mg filmdragerade tabletter

Grön, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 8,6 mm med ”5” på den ena sidan och en båge och ett ”A” på den andra sidan.

Ponvory 6 mg filmdragerade tabletter

Vit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 8,6 mm diameter med ”6” på den ena sidan och en båge och ett ”A” på den andra sidan.

Ponvory 7 mg filmdragerade tabletter

Röd, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 8,6 mm med ”7” på den ena sidan och en båge och ett ”A” på den andra sidan.

Ponvory 8 mg filmdragerade tabletter

Lila, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 8,6 mm med ”8” på den ena sidan och en båge och ett ”A” på den andra sidan.

Ponvory 9 mg filmdragerade tabletter

Brun, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 8,6 mm med ”9” på den ena sidan och en båge och ett ”A” på den andra sidan.

Ponvory 10 mg filmdragerade tabletter

Orange, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 8,6 mm med ”10” på den ena sidan och en båge och ett ”A” på den andra sidan.

Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter

Gul, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med en diameter på 8,6 mm med ”20” på den ena sidan och en båge och ett ”A” på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ponvory är avsett för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RMS) med aktiv sjukdom som definierats kliniskt eller med bilddiagnostik.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska sättas in under övervakning av en läkare med erfarenhet av behandling av multipel skleros.

Dosering

Insättning av behandling

Behandling måste påbörjas med insättningsförpackningen för 14 dagar (se avsnitt 6.5). Behandlingen börjar med en tablett à 2 mg oralt på dag 1. Dosökning sker enligt titreringschemat i tabell 1, med en tablett dagligen.

Tabell 1 Dostitreringsregim

Titreringsdag	Daglig dos
Dag 1 och 2	2 mg
Dag 3 och 4	3 mg
Dag 5 och 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 och 14	10 mg

Om dostitreringen avbryts måste anvisningarna för glömd dos följas (se även avsnitt 4.2, ”Återinsättning av behandling efter avbrott under dostitrering eller underhållsfas”).

Underhållsdos

Efter att dostitreringen är avslutad (se även avsnitt 4.2, Insättning av behandling) är den rekommenderade underhållsdosen av Ponvory en tablett à 20 mg oralt dagligen.

Återinsättning av behandling efter avbrott under dostitrering eller underhållsfas

- om färre än 4 doser i följd glöms bort, återuppta behandling med den första glömda dosen.
- om fler än 4 doser i följd glöms bort, börja om behandling med dag 1 (2 mg) enligt titreringsregimen (ny insättningsförpackning) i tabell 1.

Samma övervakning som av den första dosen vid insättning av behandling rekommenderas om 4 eller fler doser av ponesimod i följd glöms bort under titrerings- eller underhållsfasen.

Särskilda populationer

Äldre

Kliniska studier med ponesimod inkluderade inte patienter i åldern 65 år och äldre. Ponesimod ska förskrivas med försiktighet till patienter som är 65 år eller äldre på grund av avsaknad av data om säkerhet och effekt.

Nedsatt njurfunktion

Baserat på kliniska farmakologistudier krävs ingen dosjustering till patienter med lätt till gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) (se avsnitt 5.2).

Ponvory är kontraindicerat hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B respektive C) (se avsnitt 4.3, 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ponvory för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Ponesimod ska administreras oralt en gång dagligen. Ponesimod kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Immunbristsyndrom (se avsnitt 4.4).
- Patienter som under de senaste 6 månaderna har haft hjärtinfarkt, instabil angina, stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA), dekompenenserad hjärtsvikt som kräver sjukhusinläggning, eller hjärtsvikt av klass III eller IV enligt NYHA (New York Heart Association).
- Patienter som har andra gradens Mobitz typ II atrioventrikulärt (AV) block, tredje gradens atrioventrikulärt (AV) block eller sjuk sinusknuta (sick-sinus syndrome), om inte patienten har en fungerande pacemaker (se avsnitt 4.4).
- Svåra aktiva infektioner, aktiva kroniska infektioner.
- Aktiva maligniteter.
- Måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B respektive C).
- Under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Bradyarytmi

Insättning av behandling med ponesimod

Innan behandling med ponesimod sätts in ska ett elektrokardiogram (EKG) tas på alla patienter för att fastställa om det finns befintliga överledningsavvikelser. Hos patienter med vissa befintliga sjukdomar rekommenderas en övervakning vid intag av första dosen (se nedan).

Insättning av behandling med ponesimod kan leda till en övergående minskning av hjärtfrekvens och fördröjning av AV-överledning (se avsnitt 4.8 och 5.1) och därför måste ett upptitreringsschema användas för att nå underhållsdosen av ponesimod (20 mg) (se avsnitt 4.2).

Efter den första dosen av ponesimod börjar hjärtfrekvensen vanligtvis att minska inom en timme och når sitt lägsta värde inom 2-4 timmar. Hjärtfrekvensen återgår vanligtvis till ursprungliga nivåer 4-5 timmar efter administrering. Den genomsnittliga minskningen av hjärtfrekvens doseringsdag 1 (2 mg) var 6 slag/minut. Med upptitrering efter dag 1 är minskningen av hjärtfrekvens mindre uttalad och ingen ytterligare minskning av hjärtfrekvensen observerades efter dosering dag 3.

Försiktighet ska iakttas när ponesimod sätts in hos patienter som får behandling med en betablockerare på grund av de additiva effekterna på minskning av hjärtfrekvens. Behandling med betablockerare kan behöva sättas ut tillfälligt innan ponesimod sätts in (se avsnitt nedan och avsnitt 4.5).

Hos patienter som får en stabil dos betablockerare bör hjärtfrekvens i vila beaktas innan behandling med ponesimod sätts in. Om hjärtfrekvens i vila överstiger 55 slag/minut vid kronisk behandling med betablockerare kan ponesimod sättas in. Om hjärtfrekvens i vila understiger eller är lika med 55 slag/minut ska behandling med betablockerare tillfälligt sättas ut tills hjärtfrekvens vid baseline överstiger 55 slag/minut. Behandling med ponesimod kan därefter sättas in och behandling med en betablockerare kan återinsättas efter att ponesimod har upptitrerats till underhållsdosen (se avsnitt 4.5). Behandling med betablockerare kan sättas in hos patienter som får stabila doser av ponesimod.

Övervakning av första dosen hos patienter med vissa befintliga hjärtsjukdomar

Eftersom insättning av behandling med ponesimod kan leda till en minskad hjärtfrekvens rekommenderas 4 timmars övervakning efter den första dosen hos patienter med sinusbradykardi (hjärtfrekvens under 55 slag per minut), första och andra gradens AV-block (Mobitz typ I) eller en anamnes på hjärtinfarkt eller hjärtsvikt som uppkommit mer än 6 månader före insättning av behandling och vars tillstånd är stabilt (se avsnitt 5.1).

Administrera den första dosen av ponesimod i en vårdmiljö där det finns resurser för korrekt behandling av symtomatisk bradykardi. Patienterna ska övervakas under 4 timmar efter den första dosen för tecken och symtom på bradykardi med puls och blodtrycksmätningar minst en gång i timmen. Ett EKG ska tas på dessa patienter i slutet av observationsperioden på 4 timmar.

Ytterligare övervakning efter 4 timmar rekommenderas om någon av nedanstående avvikelser föreligger (även vid avsaknad av symtom). Fortsätt övervakningen tills avvikelserna försvinner om:

- Hjärtfrekvensen 4 timmar efter dosering understiger 45 slag per minut
- Hjärtfrekvensen 4 timmar efter dosering är vid sitt lägsta värde efter dosering, vilket tyder på att den maximala farmakodynamiska effekten på hjärtat kanske inte har uppkommit
- EKG 4 timmar efter dosering visar nytt AV-block av andra graden eller högre.

Om symtomatisk bradykardi, bradyarytmi eller överledningsrelaterade symtom uppkommer efter dosering, eller om EKG 4 timmar efter dosering visar ett nytt AV-block av andra graden eller högre, eller om QTc överstiger eller är lika med 500 msek, ska lämplig behandling sättas in och kontinuerlig EKG-övervakning påbörjas. Fortsätt övervakningen tills symtomen har upphört om ingen farmakologisk behandling krävs. Om farmakologisk behandling krävs, fortsätt övervakningen under natten och upprepa 4 timmars övervakning efter den andra dosen.

Råd från kardiolog ska inhämtas innan ponesimod sätts in hos följande patienter för att fastställa total nytta-risk och den mest lämpliga övervakningsstrategin

- Patienter med signifikant QT-förlängning (QTc över 500 msek) eller som redan behandlas med QT-förlängande läkemedel med kända arytmogena egenskaper (risk för torsades de pointes)
- Patienter med förmaksfladder/flimmer eller arytmier som behandlas med antiarytmika av klass Ia (t.ex. kinidin, prokainamid) eller klass III (t.ex. amiodaron, sotalol) (se avsnitt 4.5)
- Patienter med instabil ischemisk hjärtsjukdom, dekompenenserad hjärtsvikt som uppkommit mer än 6 månader före insättning av behandling, anamnes på hjärtstillestånd, cerebrovaskulär sjukdom (TIA, stroke som uppkommit mer än 6 månader före insättning av behandling) och okontrollerad hypertoni. Eftersom signifikant bradykardi kan tolereras dåligt hos dessa patienter rekommenderas inte behandling.
- Patienter med en anamnes på Mobitz typ II andra gradens AV-block eller AV-block av högre grad, sjuk sinusknuta (sick-sinus syndrome) eller sinoatrialt hjärtblock (se avsnitt 4.3)
- Patienter med en anamnes på återkommande synkope eller symtomatisk bradykardi
- Patienter som får samtidig behandling med läkemedel som minskar hjärtfrekvensen (t.ex. betablockerare, icke-dihydropyridina kalciumkanalblockerare – diltiazem och verapamil, och andra läkemedel som kan minska hjärtfrekvensen, såsom digoxin) (se ovan och avsnitt 4.5), överväg eventuellt behov av att byta till läkemedel som inte minskar hjärtfrekvensen. Samtidig användning av dessa läkemedel under insättning av ponesimod kan vara associerade med svår bradykardi och hjärtblock.

Infektioner

Infektionsrisk

Ponesimod orsakar en dosberoende minskning av lymfocytantalet i perifert blod till 30-40 % av utgångsvärdet på grund av reversibel sequestrering av lymfocyter i lymfatisk vävnad. Ponesimod kan därför öka infektionsrisken (se avsnitt 4.8). Livshotande och sällsynta dödliga infektioner har rapporterats i samband med sfingosin 1-fosfat (S1P)-receptormodulatorer.

Innan behandling med ponesimod sätts in ska resultat från en nyligen genomförd fullständig blodstatus med differentialräkning (inklusive lymfocytantal) (dvs. inom 6 månader eller efter utsättning av tidigare behandling) granskas. Bedömning av fullständig blodstatus rekommenderas också regelbundet under behandling. Om bekräftat absolut lymfocytantal $< 0,2 \times 10^9/l$ ska ponesimod sättas ut tills nivåerna når $> 0,8 \times 10^9/l$ då återinsättning av ponesimod kan övervägas.

Vid svår aktiv infektion ska behandlingsstart med ponesimod skjutas upp tills infektionen är hävd.

Effektiva diagnostiska och terapeutiska strategier ska användas till patienter med symtom på infektion under behandling. Vid utveckling av en allvarlig infektion ska ett uppehåll i behandlingen övervägas.

I det kliniska studieprogrammet återgick farmakodynamiska effekter, såsom minskat lymfocytantal i perifert blod, till det normala inom 1 vecka efter utsättning av ponesimod. I OPTIMUM-studien återgick trombocytantalet i perifert blod till det normala inom 2 veckor efter utsättning av ponesimod,

vilket var den första tidpunkt som utvärderades. Vaksamhet på tecken och symtom på infektion ska fortsätta under 1-2 veckor efter utsättning av ponesimod (se nedan och avsnitt 4.8).

Herpesvirusinfektioner

Fall av herpesvirusinfektioner har rapporterats under det kliniska studieprogrammet för ponesimod (se avsnitt 4.8).

Patienter utan anamnes på varicella (vattkoppor) bekräftad av hälso- och sjukvårdspersonal eller utan dokumentation på ett komplett vaccinationsprogram mot varicella zoster-virus ska testas för antikroppar mot varicella zoster-virus innan behandling sätts in. Ett komplett vaccinationsprogram för antikroppsnegativa patienter med varicellavaccin rekommenderas innan behandling med ponesimod påbörjas. Behandlingen med ponesimod ska skjutas upp till 4 veckor efter vaccination för att ge vaccinet möjlighet att nå full effekt. Se avsnittet Vaccinationer nedan.

Kryptokockinfektioner

Fall av dödlig kryptokockmeningit (CM) och disseminerade kryptokockinfektioner har rapporterats med andra S1P-modulatorer. Inga fall av CM har rapporterats hos patienter behandlade med ponesimod i utvecklingsprogrammet. Läkare ska vara vaksamma på kliniska symtom eller tecken på CM. Patienter med symtom eller tecken som överensstämmer med en kryptokockinfektion ska genomgå omedelbar diagnostisk bedömning och få behandling. Behandling med ponesimod ska skjutas upp tills en kryptokockinfektion har uteslutits. Om CM diagnostiseras ska lämplig behandling sättas in.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) är en opportunistisk virusinfektion i hjärnan orsakad av JC-virus (JCV) som vanligtvis endast förekommer hos patienter som har ett försvagat immunsystem och som vanligtvis leder till döden eller svår funktionsnedsättning. Typiska symtom associerade med PML varierar, progredierar under dagar till veckor och dessa inkluderar progressiv svaghet på ena sidan av kroppen eller klumpighet i armar och ben, synrubbningar och förändring av tankar, minne och orientering som leder till förvirring och personlighetsförändringar.

Inga fall av PML eller PML-IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome [immunrekonstitutionssyndrom]) har rapporterats hos patienter behandlade med ponesimod i utvecklingsprogrammet. PML eller PML-IRIS har dock rapporterats hos patienter behandlade med S1P-receptormodulatorer och andra behandlingar mot multipel skleros (MS) och har associerats med vissa riskfaktorer (t.ex. patienter med försvagat immunsystem, kombinationsbehandling med immunsuppressiva läkemedel).

Läkare ska vara vaksamma på kliniska symtom eller resultat från magnetresonanstomografi (MR) som kan tyda på PML. MR-fynd kan uppträda innan kliniska tecken och symtom. Vid misstanke om PML ska behandling med ponesimod skjutas upp tills PML har uteslutits. Om bekräftat ska behandling med ponesimod avbrytas.

IRIS har rapporterats hos patienter som behandlats med S1P-receptormodulatorer och utvecklat PML och därefter avbrutit behandlingen. IRIS visar sig som en klinisk försämring av patientens sjukdomstillstånd vilket kan ske snabbt, leda till allvarliga neurologiska komplikationer eller till att patienten avlider och är ofta förknippat med karakteristiska MR-förändringar. Tiden till debuten av IRIS hos patienterna med PML låg i allmänhet inom fyra månader efter avbruten behandling med S1P-receptormodulatorer. Patienten ska övervakas med avseende på utveckling av IRIS och lämplig behandling mot tillhörande inflammation ska ges.

Tidigare och samtidig behandling med antineoplastiska, immunmodulerande eller immunsuppressiva läkemedel

Om patienterna tar antineoplastiska, immunmodulerande eller immunsupprimerande läkemedel (inklusive kortikosteroider), eller vid anamnes på tidigare användning av dessa läkemedel, ska eventuella oavsiktliga additiva effekter på immunsystemet beaktas innan behandling med ponesimod sätts in (se avsnitt 4.5).

Vid byte från läkemedel med långvariga effekter på immunsystemet ska dessa läkemedels halveringstid och verkningsmekanism beaktas för att undvika oavsiktliga additiva effekter på immunsystemet, samt att minimera risken för återkomst av sjukdomsaktivitet vid insättning av ponesimod.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering indikerar att lymfocytantal återgick till det normala intervallet hos > 90 % av de friska studiedeltagarna inom 1 vecka efter att behandlingen med ponesimod sattes ut (se avsnitt 5.1). I utvecklingsprogrammet återgick farmakodynamiska effekter, såsom minskat lymfocytantal i perifert blod, till det normala inom 1 vecka efter den sista dosen.

Användning av immunsuppressiva läkemedel kan leda till en additiv effekt på immunsystemet och därför ska försiktighet iakttas upp till 1 vecka efter den sista dosen av ponesimod (se avsnitt 4.5).

Vaccinationer

Inga kliniska data finns tillgängliga om effekt och säkerhet av vaccinationer hos patienter som tar ponesimod. Vaccinationer kan vara mindre effektiva om de administreras under behandling med ponesimod.

Undvik användning av levande, försvagade vacciner när patienterna tar ponesimod. Om immunisering med levande, försvagade vacciner krävs, ska behandling med ponesimod pausas från 1 vecka före till 4 veckor efter en planerad vaccination (se avsnitt 4.5).

Makulaödem

Ponesimod ökar risken för makulaödem (se avsnitt 4.8). En oftalmologisk bedömning av ögonbotten, inklusive makula, rekommenderas hos alla patienter innan behandling påbörjas och alltid när en patient rapporterar synförändringar under pågående behandling med ponesimod.

Erfarenhet från kliniska prövningar med ponesimod, oavsett dosering, visar att frekvensen av makulaödem var 0,7 % och majoriteten av patienter hade befintliga riskfaktorer eller komorbiditet. De flesta fall uppkom inom behandlingens första 6 månader.

Behandling med ponesimod ska inte inledas hos patienter med makulaödem förrän ödemet har upphört.

Fortsatt behandling med ponesimod hos patienter med makulaödem har inte utvärderats. Patienter med synsymtom på makulaödem ska utvärderas och behandling med ponesimod ska avbrytas om makulaödem bekräftas. Beslutet om huruvida behandlingen med ponesimod ska sättas in på nytt eller inte efter att tillståndet upphört måste fattas med hänsyn till de potentiella fördelarna och riskerna för den enskilda patienten.

Makulaödem hos patienter med en anamnes på uveit eller diabetes mellitus

Patienter med en anamnes på uveit och patienter med diabetes mellitus löper ökad risk att drabbas av makulaödem under behandling med S1P-receptormodulatorer. Därför ska dessa patienter genomgå regelbundna undersökningar av ögonbotten, inklusive makula, innan behandling med ponesimod sätts in och uppföljningsundersökningar ska ske under behandlingen.

Effekter på andningsvägar

Dosberoende reduktioner av forcerad utandningsvolym under 1 sekund (FEV₁) och reduktioner av diffusionskapacitet i lungorna för kolmonoxid (DL_{CO}) hos patienter behandlade med ponesimod observerades oftast under den första månaden efter insättning av behandling (se avsnitt 4.8). Andningssymtom kopplade till behandling med ponesimod kan reverseras genom administrering av en kortverkande beta-2-agonist.

Ponesimod ska användas med försiktighet hos patienter med svår sjukdom i andningsvägarna, lungfibros och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Om kliniskt indicerat ska andningsfunktion kontrolleras med hjälp av spirometri under behandling med ponesimod.

Leverskada

Förhöjda transaminaser kan uppkomma hos patienter behandlade med ponesimod (se avsnitt 4.8). Nyligen genomförda (dvs. inom de senaste 6 månaderna) mätningar av transaminas- och bilirubinnivåer bör granskas innan behandling med ponesimod sätts in.

Patienter som under behandling utvecklar symtom som tyder på nedsatt leverfunktion, såsom oförklarligt illamående, kräkningar, buksmärta, trötthet, anorexi, hudutslag med eosinofili, eller gulsot och/eller mörkfärgad urin ska övervakas för hepatotoxicitet. Ponesimod ska sättas ut om signifikant leverskada bekräftas (t.ex. om ALAT överstiger 3 gånger ULN och totalt bilirubin överstiger 2 gånger ULN).

Även om det saknas data för att fastställa att patienter med befintlig leversjukdom löper ökad risk att utveckla förhöjda värden på leverfunktionstester när de tar ponesimod, ska försiktighet iakttas när ponesimod används till patienter med en anamnes på kliniskt signifikant leversjukdom (se avsnitt 4.2).

Ökat blodtryck

En lätt, reversibel ökning av blodtrycket (genomsnittlig förändring under 3 mmHg) observerades hos patienter behandlade med ponesimod (se avsnitt 4.8). Blodtrycket ska kontrolleras regelbundet under behandling med ponesimod och hanteras på lämpligt sätt.

Kutana neoplasier

Eftersom det finns en risk för hudmaligniteter (se avsnitt 4.8) ska patienter som behandlas med ponesimod avrådas från att exponeras av solljus utan lämpligt solskydd. Dessa patienter ska inte få samtidig ljusbehandling med UVB-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Fertila kvinnor

Baserat på djurstudier kan ponesimod orsaka fosterskada. På grund av risken för fostret är ponesimod kontraindicerat under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.6). Innan behandling sätts in till fertila kvinnor måste det finnas ett negativt graviditetstest (se avsnitt 4.6). Eftersom det tar cirka 1 vecka att eliminera ponesimod från kroppen ska fertila kvinnor använda effektiva preventivmedel under behandling och i 1 vecka efter att behandlingen med ponesimod har upphört.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Sällsynta fall av posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har rapporterats hos patienter som får en S1P-receptormodulator. Sådana händelser har inte rapporterats hos patienter behandlade med ponesimod i det kliniska studieprogrammet. Om en patient som behandlas med ponesimod emellertid utvecklar oväntade neurologiska eller psykiatriska symtom/tecken som tyder på en ökning av intrakraniellt tryck, eller accelererad neurologisk försämring (t.ex. nedsatta kognitiva funktioner, beteendeförändringar, kortikala synrubbingar eller andra neurologiska, kortikala symtom/tecken), ska läkaren omedelbart utföra en fullständig fysisk och neurologisk undersökning och överväga en MR-undersökning. Symtom på PRES är vanligtvis reversibla men kan utvecklas till ischemisk stroke eller cerebral blödning. Fördröjning av diagnos och behandling kan leda till permanenta neurologiska följder. Vid misstanke om PRES ska ponesimod sättas ut.

Återkomst av sjukdomsaktivitet efter utsättning av ponesimod

Svår sjukdomsexacerbation, inklusive uppblossning av sjukdom, har i sällsynta fall rapporterats efter utsättning av en S1P-receptormodulator. Risken för svåra sjukdomsskov ska övervägas efter utsättning av ponesimod. Patienterna ska observeras för svåra sjukdomsskov eller återkomst av hög sjukdomsaktivitet vid utsättning av ponesimod och lämplig behandling ska sättas in efter behov (se ovan).

Övervaka för utveckling av immunrekonstitutionssyndrom (PML-IRIS) efter att behandling med Ponvory har avbrutits i samband med PML (se ovan).

Hjälpämnen

Laktos

Ponvory innehåller laktos (se avsnitt 2). Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Antineoplastiska, immunmodulerande eller immunsuppressiva läkemedel

Ponesimod har inte studerats i kombination med antineoplastiska, immunmodulerande eller immunsuppressiva läkemedel. Försiktighet ska iakttas under samtidig administrering på grund av risken för additiva immuneffekter under sådan behandling och under veckorna som följer efter administrering (se avsnitt 4.4).

Antiarytmika, QT-förlängande läkemedel, läkemedel som kan minska hjärtfrekvensen

Ponesimod har inte studerats hos patienter som tar QT-förlängande läkemedel (se avsnitt 4.4).

Betablockerare

De negativa kronotropiska effekterna av samtidig administrering av ponesimod och propranolol har undersökts i en dedikerad studie av farmakodynamik/säkerhet. Tillägg av ponesimod till propranolol vid steady-state har en additiv effekt på hjärtfrekvensen.

I en läkemedelsinteraktionsstudie administrerades upptitreringsregimen av ponesimod (se avsnitt 4.2) till studiedeltagare som fick propranolol (80 mg) en gång dagligen vid steady-state. Jämfört med ponesimod ensamt ledde kombinationen med propranolol, efter den första dosen av ponesimod (2 mg), till en minskning med 12,4 slag per minut (90 % KI: -15,6 till -9,1) av genomsnittlig hjärtfrekvens per timme och vid den första dosen av ponesimod (20 mg) efter upptitrering till en minskning med 7,4 slag per minut (90 % KI: -10,9 till -3,9) av genomsnittlig hjärtfrekvens per timme. Inga signifikanta förändringar av farmakokinetiken för ponesimod eller propranolol observerades.

Vacciner

Vaccinationer kan vara mindre effektiva om de administreras under behandling med ponesimod och upp till 1 vecka efter utsättning (se avsnitt 4.4).

Användning av levande, försvagade vacciner kan innebära en infektionsrisk och ska därför undvikas under ponesimodbehandling och upp till 1 vecka efter utsättning av ponesimod (se avsnitt 4.4).

Effekt av andra läkemedel på ponesimod

Läkemedel som hämmar de huvudsakliga CYP- eller UGT-enzymerna påverkar sannolikt inte farmakokinetiken för ponesimod (se avsnitt 5.2).

Ingen dosjustering behövs när ponesimod administreras samtidigt med starka CYP3A4- och UGT1A1-inducerare. Samtidig administrering av karbamazepin 300 mg två gånger dagligen (en stark CYP3A4- och UGT1A1-inducerare) vid steady-state minskade ponesimods $C_{\max}$ med 19,6 % och AUC med 25,7 %. Denna minskning är inte kliniskt relevant.

Ponesimod är inte ett substrat för transportörerna P-gp, BCRP, OATP1B1 eller OATP1B3. Läkemedel som hämmar dessa transportörer påverkar sannolikt inte farmakokinetiken för ponesimod.

Ponesimods effekt på andra läkemedel

Ponesimod och dess metaboliter uppvisar sannolikt inte någon kliniskt relevant läkemedelsinteraktion med CYP- eller UGT-enzymerna eller transportörer (se avsnitt 5.2).

Orala preventivmedel

Samtidig administrering av ponesimod och orala hormonella preventivmedel (innehållande 1 mg noretisteron och 35 mikrog etinylestradiol) visade ingen kliniskt relevant farmakokinetisk interaktion med ponesimod. Samtidig användning av ponesimod förväntas därför inte minska effekten av hormonella preventivmedel. Inga interaktionsstudier har utförts med orala preventivmedel som innehåller andra progestogener, men en effekt av ponesimod på deras exponering förväntas inte.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Ponvory är kontraindicerat hos fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel (se avsnitt 4.3). Innan behandling med Ponvory påbörjas hos fertila kvinnor måste kvinnan uppvisa ett negativt graviditetstest, och kvinnor ska få information om den allvarliga risk läkemedlet kan utgöra för fostret och vikten av att använda effektiva preventivmedel under ponesimodbehandling. Eftersom det tar cirka 1 vecka att eliminera ponesimod från kroppen efter utsättning av behandling kan den eventuella risken för fostret kvarstå och kvinnan måste därför använda effektiva preventivmedel under denna period (se avsnitt 4.4).

Specifika åtgärder är också inkluderade i hälso- och sjukvårdspersonalens checklista. Dessa åtgärder måste implementeras innan ponesimod förskrivs till kvinnliga patienter och under behandling.

När behandling med ponesimod sätts ut för en planerad graviditet ska en eventuell återkomst av sjukdomsaktivitet beaktas (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Ponvory är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Även om det saknas data från användning av ponesimod hos gravida kvinnor har djurstudier visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Om en kvinna blir gravid, måste ponesimod omedelbart sättas ut. Medicinsk rådgivning ska ges avseende risken för skadliga effekter på fostret associerade med behandling (se avsnitt 5.3) och uppföljningsundersökningar ska utföras.

Baserat på klinisk erfarenhet från patienter som fått en annan S1P-receptormodulator är användningen associerad med en ökad risk för omfattande medfödda missbildningar.

Amning

Det är okänt om ponesimod eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölks. En studie av lakterande råttor har indikerat att ponesimod utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ponvory ska inte användas under amning.

Fertilitet

Effekten av ponesimod på fertilitet hos människa har inte studerats. Data från prekliniska studier tyder inte på att ponesimod skulle vara förenat med en ökad risk för nedsatt fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ponvory har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är nasofaryngit (19,7 %), förhöjt alaninaminotransferas (17,9 %) och övre luftvägsinfektioner (11 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar rapporterade med ponesimod i kontrollerade kliniska prövningar och okontrollerade förlängningsstudier anges efter frekvens, med de vanligaste biverkningarna först. Frekvenser definierades enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2 Tabell över biverkningar

Klassificering av organsystem (SOC)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer	nasofaryngit, övre luftvägsinfektion	urinvägsinfektion, bronkit, influensa, rinit, luftvägsinfektion, viral luftvägsinfektion, faryngit, sinusit, virusinfektion, herpes zoster, laryngit, pneumoni	
Blodet och lymfsystemet		lymfopeni, minskat lymfocytantal	
Psykiatriska tillstånd		depression, insomni, ångest	
Centrala och perifera nervsystemet		yrsel, hypoestesi, somnolens, migrän, krampanfall	
Ögon		makulaödem	
Öron och balansorgan		vertigo	
Hjärtat			bradykardi
Blodkärl		hypertoni	

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		dyspné, hosta	
Magtarmkanalen		dyspepsi	muntorrhet
Muskuloskeletala systemet och bindväv		ryggvärk, artralgi, extremitetssmärta, distorsion av ligament	ledsvullnad
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		trötthet, feber, perifert ödem, obehag i bröstet	
Undersökningar och provtagningar	förhöjt alaninaminotransferas	förhöjt aspartataminotransferas, hyperkolesterolemi, förhöjda leverenzym, förhöjt C-reaktivt protein, förhöjda transaminaser, förhöjt blodkolesterol	hyperkalemi

Beskrivning av utvalda biverkningar

Bradyarytmi

I fas 3-studien OPTIMUM (se avsnitt 5.1) uppkom bradykardi vid insättning av behandling (sinusbradykardi/hjärtfrekvens under 50 slag per minut på EKG dag 1) hos 5,8 % av patienterna som behandlades med ponesimod jämfört med 1,6 % av patienterna som behandlades med teriflunomid 14 mg. Patienter som upplevde bradykardi var i allmänhet asymtomatiska. Bradykardi försvann hos samtliga patienter utan intervention och krävde inte utsättning av ponesimod. Dag 1 uppvisade 3 patienter asymtomatisk hjärtfrekvens under eller lika med 40 slag per minut, efter dosering med ponesimod. Samtliga 3 patienter hade hjärtfrekvens under 55 slag per minut vid baseline.

Insättning av ponesimodbehandling har associerats med en övergående fördröjning av AV-överledning som följer ett tidsmässigt mönster liknande minskningen av hjärtfrekvens som observerats under dositeringsfasen. Fördröjning av AV-överledning manifesteras som AV-block av första graden (förlängt PR-intervall på EKG), vilket uppstod hos 3,4 % av patienterna behandlade med ponesimod och hos 1,2 % av patienterna som fick teriflunomid 14 mg i OPTIMUM-studien. Inget AV-block av andra graden, Mobitz typ I (Wenckebach), observerades i OPTIMUM. Avvikande överledningar var vanligtvis övergående och asymtomatiska och försvann inom 24 timmar utan intervention och utan utsättning av ponesimodbehandling.

Infektioner

I fas 3-studien OPTIMUM (se avsnitt 5.1) var den totala frekvensen infektioner jämförbar mellan patienter behandlade med ponesimod och de som fick teriflunomid 14 mg (54,2 % respektive 52,1 %). Nasofaryngit och virusinfektioner var vanligare hos patienter behandlade med ponesimod. Allvarliga eller svåra infektioner uppstod hos 1,6 % av de patienter som behandlades med ponesimod jämfört med 0,9 % av patienterna som fick teriflunomid 14 mg.

I OPTIMUM skilde sig inte frekvensen av herpesinfektioner mellan ponesimodbehandlade patienter och de som fick teriflunomid 14 mg (4,8 %).

Minskning av antal lymfocyter i blodet

I OPTIMUM uppvisade 3,2 % av patienterna behandlade med ponesimod jämfört med ingen av patienterna som fick teriflunomid 14 mg ett lymfocytantal under $0,2 \times 10^9/l$ med värden som generellt återgick till över $0,2 \times 10^9/l$ när de kvarstod på ponesimodbehandling.

Makulaödem

I OPTIMUM rapporterades makulaödem hos 1,1 % av patienterna behandlade med ponesimod jämfört med ingen av patienterna som fick teriflunomid 14 mg.

Förhöjda leverenzymmer

I OPTIMUM-studien ökade ALAT till tre respektive fem gånger den övre normalgränsen (ULN) hos 17,3 % respektive 4,6 % av patienterna behandlade med ponesimod jämfört med 8,3 % respektive 2,5 % av patienterna som fick teriflunomid 14 mg. ALAT ökade till åtta gånger ULN hos 0,7 % av patienterna behandlade med ponesimod jämfört med 2,1 % av patienterna som fick teriflunomid 14 mg. Majoriteten av förhöjningarna uppkom inom 6 eller 12 månader efter behandlingsstart. ALAT-nivåerna återgick till det normala efter utsättning av ponesimod. De flesta fall av förhöjt ALAT $\geq 3 \times$ ULN försvann vid fortsatt behandling med ponesimod, och kvarvarande fall försvann vid utsättning av behandling. I kliniska studier sattes ponesimod ut om förhöjningen översteg en 3-faldig ökning och patienten visade symtom relaterade till nedsatt leverfunktion.

Effekter på andningsvägar

Dosberoende sänkningar av forcerad utandningsvolym under 1 sekund (FEV₁) observerades hos patienter behandlade med ponesimod (se avsnitt 4.4). I OPTIMUM hade en högre andel ponesimodbehandlade patienter (19,4 %) en sänkning på mer än 20 % av förväntat FEV₁ från baseline jämfört med 10,6 % av patienterna som fick teriflunomid 14 mg. Sänkningen från baseline i procent av förväntad FEV₁ efter 2 år var 8,3 % hos patienter behandlade med ponesimod jämfört med 4,4 % hos patienter som fick teriflunomid 14 mg. Förändringarna i FEV₁ and DL_{CO} tycks delvis vara reversibla efter utsättning av behandling. I OPTIMUM-studien sattes ponesimod ut hos 7 patienter på grund av biverkningar i lungorna (dyspné). Ponesimod har testats hos MS-patienter med lätt till måttlig astma eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom. Förändringarna i FEV₁ var liknande i denna undergrupp jämfört med patienter utan lungsjukdomar vid baseline.

Ökat blodtryck

I OPTIMUM hade patienter behandlade med ponesimod en genomsnittlig ökning på 2,9 mmHg i systoliskt blodtryck och 2,8 mmHg i diastoliskt blodtryck jämfört med 2,8 mmHg respektive 3,1 mmHg hos patienter som fick teriflunomid 14 mg. En ökning av blodtrycket med ponesimod noterades först efter cirka 1 månad efter insättning av behandling och denna kvarstod vid fortsatt behandling. Blodtrycksvärden efter utsättning av ponesimodbehandling tyder på reversibilitet. Hypertoni rapporterades som en biverkning hos 10,1 % av ponesimodbehandlade patienter och hos 9,0 % av patienterna som fick teriflunomid 14 mg.

Kutana neoplasier

I OPTIMUM rapporterades ett fall av malignt melanom och två fall av basalcellscancer (0,4 %) i gruppen som behandlades med ponesimod jämfört med ett fall av basalcellscancer (0,2 %) hos patienterna som fick teriflunomid 14 mg. En ökad risk för kutana maligniteter har rapporterats i samband med en annan S1P-receptormodulator.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Hos patienter som har fått en överdos av ponesimod, särskilt vid insättning/återinsättning av behandling, är det viktigt att observera tecken och symtom på bradykardi samt AV-överledningsblock, vilket kan inkludera nattlig övervakning. Regelbundna mätningar av pulsfrekvens och blodtryck krävs och EKG ska genomföras (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot ponesimod. Varken dialys eller plasmautbyte skulle leda till en betydelsefull eliminering av ponesimod från kroppen. Den minskning av hjärtfrekvens som ponesimod inducerar kan reverseras med atropin.

I händelse av överdosering ska ponesimod sättas ut och allmän stödjande behandling ska ges tills dess att klinisk toxicitet har minskat eller försvunnit. Giftinformationscentralen bör kontaktas för de senaste rekommendationerna för behandling av överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA50

Verkningsmekanism

Ponesimod är en sfingosin 1-fosfat (S1P)-receptor 1 modulator. Ponesimod binder med hög affinitet till S1P-receptor 1 lokaliserad på lymfocyter.

Ponesimod blockerar lymfocyternas kapacitet att lämna lymfkörtlarna och minskar antalet lymfocyter i perifert blod. Den mekanism med vilken ponesimod utövar sina terapeutiska effekter vid multipel skleros kan involvera minskad migrering av lymfocyter till centrala nervsystemet.

Farmakodynamisk effekt

Immunsystem

Hos friska frivilliga inducerar ponesimod en dosberoende minskning av lymfocytantal i perifert blod från en engångsdos på 5 mg och uppåt, med den största minskningen observerad 6 timmar efter dos, orsakad av reversibel sekvestrering av lymfocyter i lymfatisk vävnad. Efter 7 dagliga doser på 20 mg var den största minskningen av absolut genomsnittligt lymfocytantal 26 % jämfört med baseline (650 celler/ μ l), vilket observerades 6 timmar efter administrering. Perifera B-celler [CD19+], T-celler [CD3+], T-hjälparceller [CD3+CD4+] och undergrupper av cytotoxiska T-celler [CD3+CD8+] i blodet påverkas samtliga, medan NK-celler inte påverkades. T-hjälparceller påverkades mer av ponesimod än cytotoxiska T-celler.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk modellering indikerar att lymfocytantal återgick till det normala intervallet hos > 90 % av de friska studiedeltagarna inom 1 vecka efter utsättning av behandling. I kliniska studieprogrammet återgick trombocytantal i perifert blod till det normala intervallet inom 1 vecka efter utsättning av ponesimod.

I OPTIMUM-studien återgick lymfocytantal till normalvärdet hos 94 % av patienterna och till över $0,8 \times 10^9$ celler/l hos 99 % av patienterna efter det första planerade uppföljningsbesöket (dag 15) efter utsättning av ponesimodbehandling.

Hjärtfrekvens och hjärtrytm

Ponesimod orsakade en övergående dosberoende minskning av hjärtfrekvens och fördröjning av AV-överledning vid insättning av behandling (se avsnitt 4.4). Minskningen av hjärtfrekvens nådde en plåtå vid doser som var större eller lika med 40 mg, och bradyarytmihändelser (AV-block) detekterades med en högre incidens under ponesimodbehandling jämfört med placebo. Effekten startar inom den första timmen efter dosering och når maximal effekt 2-4 timmar efter dosering och hjärtfrekvensen återgår generellt till värdena före dosering 4-5 timmar efter dosering dag 1. Effekten minskar vid upprepad administrering, vilket tyder på tolerans.

Med den successiva upptitreringen av ponesimod blir minskningen av hjärtfrekvens mindre markant och inget andra gradens AV-block, av Mobitz typ II eller högre, observerades.

Ponesimod-inducerad sänkning av hjärtfrekvens kan reverseras med atropin.

Effekter på QT/QTc-intervall och hjärtelektrofysiologi

I en omfattande QT-studie av supratherapeutiska doser på 40 mg och 100 mg (2 respektive 5 gånger den rekommenderade underhållsdosen) av ponesimod vid steady-state, resulterade ponesimodbehandling i en lätt förlängning av individuellt korrigerat QT (QTcI)-intervall, med den övre gränsen av 90 % tvåsidigt konfidensintervall (KI) vid 11,3 ms (40 mg) och 14,0 ms (100 mg). Ingen konsekvent signal på ökad incidens av QTcI-outliers associerades med ponesimodbehandling, varken som absoluta värden eller förändring från baseline. Baserat på förhållandet mellan koncentration och effekt förväntas ingen kliniskt relevant effekt på QTc-intervall vid den terapeutiska dosen 20 mg (se avsnitt 4.4).

Lungfunktion

Dosberoende minskning av absolut forcerad utandningsvolym under 1 sekund observerades hos patienter behandlade med ponesimod och var större än hos studiedeltagare som fick placebo (se avsnitt 4.8).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av ponesimod utvärderades i fas 3-studien OPTIMUM, en multicenter, randomiserad, dubbelblind, aktivt kontrollerad superioritetsstudie med parallella grupper hos patienter med skovvis förlöpande MS (RMS), behandlade under 108 veckor. Studien inkluderade patienter med en skovvis förlöpande MS från debut (RRMS eller SPMS med överlagrade skov) och mellan 0 och 5,5 poäng på EDSS (Expanded Disability Status Scale) och som har upplevt minst ett skov under det föregående året, eller två skov under de föregående två åren, eller som har minst en gadoliniumförstärkande (Gd⁺)-lesion på MR av hjärnan under de föregående 6 månaderna eller vid baseline.

Patienterna randomiserades till antingen en daglig dos av ponesimod eller teriflunomid 14 mg, med en inledande 14 dagars dositrering (se avsnitt 4.2). Neurologiska bedömningar utfördes var 12:e vecka samt vid tidpunkten för ett misstänkt skov. MR av hjärnan utfördes vid baseline och vid vecka 60 och 108.

Studiens primära resultatmått var årlig skovfrekvens (ARR) från baseline till avslutad studie (EOS). Den förspecifierade hierarkiska testningssekvensen ("fallback") inkluderade det primära resultatmålet och de sekundära resultatmåten: CUAL ("cumulative number of combined unique active lesions", definierat som nya Gd⁺ T1-lesioner plus nya eller förstörade T2-lesioner [utan dubbelräkning av lesioner]) från baseline till vecka 108; tid till 12 veckors bekräftad CDA ("confirmed disability accumulation") från baseline till EOS; och tid till 24 veckors CDA från baseline till EOS. Vid 12 veckor definierades CDA som en ökning på minst 1,5 på EDSS för studiedeltagare med EDSS-poäng vid baseline på 0 eller en ökning på minst 1,0 på EDSS för studiedeltagare med EDSS-poäng vid baseline på 1,0 till 5,0, eller en ökning på minst 0,5 på EDSS för studiedeltagare med EDSS-poäng $\geq 5,5$ vid baseline, vilket bekräftades efter 12 veckor.

I OPTIMUM randomiserades 1 133 patienter till antingen ponesimod (N=567) eller teriflunomid 14 mg (N=566); 86,4 % av patienterna behandlade med ponesimod och 87,5 % av patienterna behandlade med teriflunomid 14 mg avslutade studien enligt protokoll. Demografi och sjukdomsegenskaper vid baseline var balanserade mellan behandlingsgrupperna. Vid baseline var patienternas genomsnittsalder 37 år (standardavvikelse 8,74), 97 % var vita och 65 % var kvinnor. Genomsnittlig sjukdomsduration var 7,6 år, genomsnittligt antal skov under det föregående året var 1,3 och genomsnittlig EDSS-poäng var 2,6; 57 % av patienterna hade inte fått några tidigare sjukdomsmodifierande behandlingar (DMT) för MS. Vid baseline hade 40 % av patienterna behandlade med ponesimod en eller flera Gd⁺ T1-lesioner på MR av hjärnan (genomsnitt 1,9).

Resultaten presenteras i tabell 3. Analys av patientpopulationer med olika sjukdomsaktivitet vid baseline, inklusive aktiv och mycket aktiv sjukdom, visade att effekten av ponesimod på primära och sekundära resultatmått överensstämde med den sammanlagda studiepopulationen.

Tabell 3 Effektergebnat i OPTIMUM-studien

	Ponesimod 20 mg	Teriflunomid 14 mg
Kliniskt resultatmätt	N=567	N=566
Primärt resultatmätt		
Genomsnittlig årlig skovfrekvens ^a	0,202	0,290
Relativ frekvensreduktion	30,5 % (p=0,0003)* (95 % CLs: 15,2 %, 43,0 %)	
Patienter med minst ett bekräftat skov	29,3 %	39,4 %
Sekundära resultatmätt		
CDA (Confirmed Disability Accumulation) ^b	N=567	N=566
Patienter ^b med 12 veckors CDA	10,8 %	13,2 %
Relativ riskreduktion ^c	17 % (p=0,2939) (95 % CLs: -18 %, 42 %)	
Patienter ^b med 24 veckors CDA	8,7 %	10,5 %
Relativ riskreduktion ^c	16 % (p=0,3720) (95 % CLs: -24 %, 43 %)	
Resultatmätt för MR		
CUALs (Cumulative number of Combined Unique Active Lesions)	N=539	N=536
Genomsnittligt antal CUALs per år ^d	1,41	3,16
Relativ reduktion	56 % (p < 0,0001)* (95 % CLs: 45,8 %, 63,6 %)	

Alla analyser är baserade på FAS ("full analysis set"), vilket inkluderar alla randomiserade patienter. "N" avser antalet patienter inkluderade i var och en av analyserna av resultatmätt, per behandlingsgrupp.

^a Definierat som bekräftade skov per år till studieavslut (negativ binomial regressionsmodell med stratifieringsvariabler (EDSS ≤ 3,5 mot EDSS > 3,5; DMT under de senaste 2 åren före randomisering [ja/nej]) och antal skov under året för studiedeltagande (≤1, >=2) som kovariat)

^b Baserat på tid till de första 12 veckornas/24 veckornas CDA-händelse till studieavslut (Kaplan-Meier-estimat vid vecka 108)

^c Definierat som tiden till 12 veckors/24 veckors CDA från baseline till studieavslut (stratifierad Cox proportionell riskmodell, p-värde baserat på stratifierat log-rank-test). Två förplanerade indirekta jämförelsemetoder visade båda en konsekvent kliniskt betydande effekt av ponesimod jämfört med placebo på tid till första 12 veckors CDA, MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison) visade att ponesimod minskade 12 veckors CDA med 40 % jämfört med placebo (riskkvot: 0,60 [95 % KI: 0,34, 1,05]) och MBMA (Model-Based Meta-Analysis) visade att ponesimod minskade risken för 12 veckors CDA med 39 % jämfört med placebo (riskkvot: 0,61 [95 % KI: 0,47, 0,80])

^d Definierat som nya Gd+ T1-lesioner plus nya eller förstorade T2-lesioner [utan dubbelräkning av lesioner] per år från baseline till vecka 108 (negativ binomial regressionsmodell med stratifieringsfaktorer och Gd+ T1-lesioner (förekomst/avsaknad) vid baseline som kovariat)

* Statistiskt signifikant enligt den fördefinierade strategin för multiplicitetstestning, CLs: Konfidensgränser

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Ponvory för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av multipel skleros (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för ponesimod är likartad hos friska studiedeltagare som hos studiedeltagare med multipel skleros.

Farmakokinetikprofilen för ponesimod visade en ”låg till måttlig” variation mellan studiedeltagare på cirka 6 %-33 % och ”låg” variation mellan studiedeltagare på cirka 12 %-20 %.

Absorption

Det tar cirka 2-4 timmar innan ponesimod når maximal plasmakoncentration. Den absoluta orala biotillgängligheten vid en dos på 10 mg är 83,8 %.

Effekt av mat

Mat har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för ponesimod och ponesimod kan således tas med eller utan mat.

Distribution

Efter intravenös administrering till friska studiedeltagare var distributionsvolymen för ponesimod vid steady-state 160 l.

Ponesimod är i hög grad bundet till plasmaproteiner (> 99 %) och distribueras i huvudsak (78,5 %) i plasmafraktionen av helblod. Djurstudier visar att ponesimod snabbt passerar blod-hjärnbarriären.

Metabolism

Ponesimod metaboliseras i hög grad före utsöndring hos människa, även om oförändrat ponesimod var den huvudsakliga cirkulerande komponenten i plasma. Två inaktiva cirkulerande metaboliter, M12 och M13, har också identifierats i plasma hos människa. M13 är cirka 20 % och M12 är 6 % av total läkemedelsrelaterad exponering. Båda metaboliterna är inaktiva vid S1P-receptorer vid koncentrationer som uppnås med terapeutiska doser av ponesimod.

In vitro-studier med humana leverpreparationer indikerar att metabolism av ponesimod uppkommer genom flera separata enzymesystem, inklusive flera CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A och CYP4F12), UGT (i huvudsak UGT1A1 och UGT2B7) och icke-CYP450 oxidativa enzymer, utan omfattande bidrag från något enskilt enzym.

In vitro-undersökningar indikerar att ponesimod och dess metabolit M13 vid den terapeutiska dosen 20 mg en gång dagligen inte visar någon kliniskt relevant potential för läkemedelsinteraktion för CYP- eller UGT-enzymmer eller transportörer.

Eliminering

Efter en intravenös engångsadministrering är total clearance av ponesimod 3,8 l/timme. Halveringstiden i elimineringsfasen efter oral administrering är cirka 33 timmar.

Efter en oral engångsadministrering av ¹⁴C-ponesimod återfanns 57 % till 80 % av dosen i feces (16 % som oförändrat ponesimod) och 10 % till 18 % i urin (inget oförändrat ponesimod).

Linjäritet

Efter oral dosering av ponesimod ökade C_{max} och AUC ungefär dosproportionellt i det studerade dosintervallet (1-75 mg). Steady-state-nivåer är cirka 2,0 till 2,6 gånger högre än med en engångsdos och uppnås efter 4 dagars administrering av underhållsdosen av ponesimod.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos vuxna studiedeltagare med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (beräknad kreatininclearance (CrCl) fastställd med Cockcroft-Gault mellan 30-59 ml/min för måttligt och < 30 ml/min för gravt) sågs inga signifikanta

förändringar av $C_{\max}$ och AUC för ponesimod jämfört med studiedeltagare med normal njurfunktion ($\text{CrCl} > 90 \text{ ml/min}$). Effekten av dialys på ponesimods farmakokinetik har inte studerats. På grund av ponesimods höga plasmaproteinbindning (över 99 %) förväntas inte dialys förändra den totala och obundna ponesimodkoncentrationen och baserat på detta förväntas inte behov av dosjustering.

Nedsatt leverfunktion

Hos vuxna studiedeltagare utan MS med lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A, B respektive C, $N=8$ för varje kategori), ökade ponesimods $\text{AUC}_{0-\infty}$ med 1,3, 2,0 respektive 3,1 gånger jämfört med friska studiedeltagare. Baserat på den populationsfarmakokinetiska bedömningen i en större grupp studiedeltagare ($N=1\,245$), inklusive 55 studiedeltagare med MS med lätt nedsatt leverfunktion (klassificerad enligt kriterierna från National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group), uppskattades en 1,1-faldig ökning av $\text{AUC}_{0-\infty}$ för ponesimod jämfört med studiedeltagare med normal leverfunktion.

Ponesimod är kontraindicerat hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion eftersom risken för biverkningar kan vara högre.

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A).

Ålder

Resultaten från en populationsfarmakokinetisk analys indikerade att ålder (intervall: 17 till 65 år) inte signifikant påverkar farmakokinetiken för ponesimod. Ponesimod har inte undersökts hos den äldre populationen (> 65 år).

Kön

Kön har ingen kliniskt signifikant påverkan på farmakokinetiken för ponesimod.

Etnicitet

Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska skillnader observerades mellan japanska och kaukasiska eller svarta och vita studiedeltagare.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I lungorna observerades övergående adaptiv lunghistiocytos och ökad lungvikt hos mus, råtta och hund efter 4 veckors administrering av ponesimod, men sågs inte längre eller var mindre uttalade efter 13 till 52 veckors administrering. NOAEL (no-observed-adverse-effect levels) för lungfynd identifierades i 4 veckors toxicitetsstudier på råtta och hund och associerades med värden för $C_{\max}$ och AUC_{0-24} som var lika eller lägre jämfört med human systemisk exponering efter rekommenderad human dos (RHD) på 20 mg/dag.

Hos hund var de arteriella lesioner som observerades i hjärtat sekundära till hemodynamiska förändringar. Hunden är känd för att vara särskilt känslig för hemodynamiska förändringar i hjärtat och den associerade toxiciteten kan vara artspecifik och inte prediktiv för en risk hos människa. Vid jämförelse med human systemisk exponering vid RHD på 20 mg/dag var NOAEL hos hunden 4,3 och 6,2 gånger den humana systemiska exponeringen baserat på AUC_{0-24} respektive $C_{\max}$.

Gentoxicitet och karcinogenicitet

Ponesimod visade ingen gentoxisk potential *in vitro* och *in vivo*.

Orala karcinogenicitetsstudier av ponesimod utfördes på mus och råtta i upp till 2 år. Hos råtta observerades inga neoplastiska lesioner upp till den högsta testade dosen, motsvarande en exponering för ponesimod i plasma (AUC) som är 18,7 gånger den hos människa vid RHD på 20 mg. Hos mus ökade ponesimod den kombinerade totala incidensen av hemangiosarkom och hemangiom i alla behandlade hanar och i honor vid höga doser. Den lägsta testade dosen hos honor är NOEL (no-observed-effect-level) för karcinogenes, och AUC_{0-24} är 2,4 gånger den humana systemiska exponeringen vid RHD på 20 mg.

Fertilitet och reproduktionstoxicitet

Ponesimod hade ingen effekt på fertilitet hos han- och honrättor vid plasmaexponeringar (AUC) upp till cirka 18 och 31 gånger (för hanar respektive honor) den hos människa vid RHD på 20 mg/dag.

När ponesimod administrerades oralt till dräktiga rättor under organogenesen var embryofetal överlevnad, tillväxt och morfologisk utveckling kraftigt hämmad. Teratogena effekter med omfattande skeletala och visceral missbildningar observerades. När ponesimod administrerades oralt till dräktiga kaniner under organogenesen noterades en liten ökning av postimplantationsförluster och fetala fynd (viscerala och skeletala). Plasmaexponering (AUC) i råtta och kanin vid NOAEL (1 mg/kg/dag i båda arterna) är mindre än den hos människa vid RHD på 20 mg/dag.

När ponesimod administrerades oralt till honrättor under dräktighet och laktation observerades minskad överlevnad hos avkomman, minskad kroppsviktökning samt fördröjd sexuell mognad hos avkomman vid den högsta testade dosen. Fertilitet hos F1-honor var nedsatt. AUC₀₋₂₄ vid NOAEL på 10 mg/kg/dag är 1,2 till 1,5 gånger den hos människa vid RHD på 20 mg/dag. Ponesimod fanns i plasma hos F1-avkommor, vilket tyder på exponering via mjölken från den lakterande modern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon K30
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Natriumlaurilsulfat

Tablettdragering

Hyppromellos
Laktosmonohydrat
Makrogol
Titandioxid
Triacetin

Ponvory 3 mg filmdragerade tabletter

Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Ponvory 4 mg filmdragerade tabletter

Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

Ponvory 5 mg filmdragerade tabletter

Svart järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Ponvory 7 mg filmdragerade tabletter

Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Ponvory 8 mg filmdragerade tabletter

Röd järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

Ponvory 9 mg filmdragerade tabletter

Röd järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Ponvory 10 mg filmdragerade tabletter

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/alu-blister med torkmedel bestående av en laminerad kallformad aluminiumfolie med integrerat torkmedel och en laminerad genomtrycksfolie av aluminium som lock.

Insättningsförpackning

Varje förpackning med 14 filmdragerade tabletter för 2 veckors behandling innehåller:

2 filmdragerade tabletter à 2 mg

2 filmdragerade tabletter à 3 mg

2 filmdragerade tabletter à 4 mg

1 filmdragerad tablett à 5 mg

1 filmdragerad tablett à 6 mg

1 filmdragerad tablett à 7 mg

1 filmdragerad tablett à 8 mg

1 filmdragerad tablett à 9 mg

3 filmdragerade tabletter à 10 mg

Ponvory 20 mg filmdragerade tabletter (underhållsförpackning)

Förpackning med 28 filmdragerade tabletter eller multiförpackning innehållande 84 (3 förpackningar med 28) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1550/001
EU/1/21/1550/002
EU/1/21/1550/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 maj 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07/2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.