

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ponvory 2 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ponvory 3 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ponvory 4 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ponvory 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ponvory 6 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ponvory 7 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ponvory 8 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ponvory 9 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ponvory 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ponvory 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2 mg ponesimodia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 23 mg laktoosia.

Ponvory 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg ponesimodia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 22 mg laktoosia.

Ponvory 4 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 4 mg ponesimodia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 21 mg laktoosia.

Ponvory 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg ponesimodia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 118 mg laktoosia.

Ponvory 6 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 6 mg ponesimodia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 117 mg laktoosia.

Ponvory 7 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7 mg ponesimodia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 117 mg laktoosia.

Ponvory 8 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 8 mg ponesimodia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 116 mg laktoosia.

Ponvory 9 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 9 mg ponesimodia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 115 mg laktoosia.

Ponvory 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg ponesimodia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 114 mg laktoosia.

Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg ponesimodia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 104 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Ponvory 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 5 mm ja jossa on ”2” toisella puolella ja kaarikuvio vastakkaisella puolella.

Ponvory 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 5 mm ja jossa on ”3” toisella puolella ja kaarikuvio vastakkaisella puolella.

Ponvory 4 mg kalvopäällysteiset tabletit

Purppuranvärinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 5 mm ja jossa on ”4” toisella puolella ja kaarikuvio vastakkaisella puolella.

Ponvory 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vihreä, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8,6 mm ja jossa on ”5” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella.

Ponvory 6 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8,6 mm ja jossa on ”6” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella.

Ponvory 7 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8,6 mm ja jossa on ”7” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella.

Ponvory 8 mg kalvopäällysteiset tabletit

Purppuranvärinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8,6 mm ja jossa on ”8” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella.

Ponvory 9 mg kalvopäällysteiset tabletit

Ruskea, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8,6 mm ja jossa on ”9” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella.

Ponvory 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Oranssi, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8,6 mm ja jossa on ”10” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella

Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8,6 mm ja jossa on ”20” toisella puolella ja kaarikuvio sekä ”A” vastakkaisella puolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ponvory on tarkoitettu aaltomaisen MS-taudin (RMS) hoitoon aikuispotilaille, kun tauti on aktiivinen kliinisten piirteiden tai kuvantamisen perusteella.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava multippeliskleroosin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Hoidon aloitus

Hoito on aloitettava 14 päivän hoidonaloituspakkauksella (ks. kohta 6.5). Hoito alkaa päivänä 1 yhdellä 2 mg:n tabletilla suun kautta kerran päivässä. Annosta suurennetaan taulukossa 1 esitetyn titrausohjelman mukaisesti.

Taulukko 1. Annostitrausohjelma

| Titrauspäivä | Vuorokausiannos |
|---------------------|------------------------|
| Päivät 1 ja 2 | 2 mg |
| Päivät 3 ja 4 | 3 mg |
| Päivät 5 ja 6 | 4 mg |
| Päivä 7 | 5 mg |
| Päivä 8 | 6 mg |
| Päivä 9 | 7 mg |
| Päivä 10 | 8 mg |
| Päivä 11 | 9 mg |
| Päivät 12, 13 ja 14 | 10 mg |

Jos annostitraus keskeytyy, on noudatettava ottamatta jäänyttä annosta koskevia ohjeita (ks. myös kohdasta 4.2 Hoidon jatkaminen sen keskeydyttyä annostitrauksen tai ylläpitohoitojakson aikana).

Ylläpitoannos

Kun annostitraus on tehty (ks. myös kohta 4.2 Hoidon aloitus), suositeltu Ponvory-ylläpitoannos on yksi 20 mg:n tabletti suun kautta kerran päivässä.

Hoidon jatkaminen sen keskeydyttyä annostitrauksen tai ylläpitohoitojakson aikana:

- jos ottamatta on jäänyt vähemmän kuin 4 peräkkäistä annosta, jatka hoitoa ensimmäisestä ottamatta jääneestä annoksesta
- jos ottamatta on jäänyt 4 tai useampia peräkkäisiä annoksia, aloita hoito uudelleen titrausohjelman päivästä 1 (2 mg) (uusi hoidonaloituspakkaus).

Kun neljä tai useampi peräkkäinen ponesimodiannos on jäänyt ottamatta titraus- tai ylläpitojakson aikana, suositellaan samaa ensimmäisen annoksen seurantaakin kuin hoitoa aloitettaessa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Kliinisissä ponesimoditutkimuksissa ei ollut mukana 65-vuotiaita ja vanhempia potilaita. Ponesimodin määräämisessä vähintään 65-vuotiaille potilaille pitää olla varovainen, sillä turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoja.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei kliinisten farmakologisten tutkimusten perusteella tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A) sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Ponvory-valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokat B ja C) (ks. kohdat 4.3, 5.2).

Pediatriset potilaat

Ponvory-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ponesimodi pitää ottaa suun kautta kerran päivässä. Ponesimodi voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Immuunipuutostila (ks. kohta 4.4).
- Potilaalla on edeltäneiden 6 kuukauden aikana ollut sydäninfarkti, epästabili angina pectoris, aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA-kohtaus), sairaalahoitoa vaatinut dekompensoitumaton sydämen vajaatoiminta tai NYHA-luokan (New York Heart Association) III tai IV sydämen vajaatoimintaa.
- Potilaalla on Mobitz II -tyypin toisen asteen, kolmannen asteen eteis-kammiokatkos tai sairassinus -oireyhtymä, paitsi jos potilaalla on toimiva tahdistin (ks. kohta 4.4).
- Vaikea-asteiset aktiiviset infektiot, aktiiviset krooniset infektiot.
- Aktiiviset syöpäsairaudet.
- Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B ja C).
- Raskaus sekä nainen, joka voi tulla raskaaksi eikä käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bradyarytmia

Ponesimodihoidon aloittaminen

Kaikilta potilailta pitää rekisteröidä sydänsähkökäyrä (EKG) ennen ponesimodihoidon aloittamista, jotta selvitetään, onko potilaalla ennestään johtumishäiriöitä. Potilaan seuranta ensimmäisen annoksen ottamisen yhteydessä suositellaan, jos potilaalla on ennestään tiettyjä sairauksia (ks. jäljempänä).

Ponesimodihoidon aloittaminen voi johtaa ohimenevään sydämen sykkeen hidastumiseen ja eteis-kammiojohtumisen viiveeseen (ks. kohdat 4.8 ja 5.1), joten ponesimodiannos on suurennettava ylläpitoannokseen (20 mg) titrausohjelman mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Sydämen syke alkaa hidastua tyypillisesti tunnin kuluessa ensimmäisen ponesimodiannoksen jälkeen ja on hitaimmillaan 2–4 tunnin kuluessa. Sydämen syke palautuu lähtötilanteeseen tyypillisesti 4–5 tunnin kuluttua annoksen ottamisen jälkeen. Sydämen syke hidastui hoitopäivänä 1 (2 mg) keskimäärin 6 lyöntiä minuutissa. Titrattaessa annosta suuremmaksi päivän 1 jälkeen sydämen sykkeen hidastuminen oli vähäisempää eikä sykkeen hidastumista havaittu enää päivän 3 jälkeen.

Aloitettaessa ponesimodihoidoa potilaille, jotka saavat beetasalpaajahoitoa, on oltava varovainen sydämen sykettä hidastavan additiivisen vaikutuksen vuoksi; beetasalpaajahoito voi olla tarpeen keskeyttää tilapäisesti ennen ponesimodihoidon aloittamista (ks. kohta jäljempänä ja kohta 4.5).

Vakaalla beetasalpaaja-annostuksella hoitoa saavien potilaiden sydämen leposyke on tarkistettava ennen ponesimodihoidon aloittamista. Ponesimodihoido voidaan aloittaa, jos sydämen leposyke on yli 55 lyöntiä minuutissa pitkäaikaista beetasalpaajahoitoa käytettäessä. Jos sydämen leposyke on 55 lyöntiä minuutissa tai hitaampi, beetasalpaajahoito pitää keskeyttää, kunnes sydämen syke on lähtötilanteessa yli 55 lyöntiä minuutissa. Ponesimodihoido voidaan sitten aloittaa. Beetasalpaajahoito voidaan jatkaa, kun ponesimodiannos on titrattu ylläpitoannokseen (ks. kohta 4.5). Vakaita ponesimodiannoksia saaville potilaille voidaan aloittaa beetasalpaajahoito.

Tiettyjä sydänsairauksia ennestään sairastavien potilaiden seuranta ensimmäisen annoksen yhteydessä

Koska ponesimodihoidon aloittamisesta voi aiheutua sydämen sykkeen hidastumista, potilaan seuranta 4 tunnin ajan ensimmäisen annoksen jälkeen on suositeltavaa, jos potilaalla on sinuseräistä bradykardiaa (sydämen syke alle 55 lyöntiä minuutissa), ensimmäisen tai toisen asteen (Mobitz I -tyypin) eteis-kammiokatkos tai jos potilaalla on aiemmin ollut sydäninfarkti tai sydämen vajaatoimintaa yli 6 kuukautta ennen hoidon aloittamista ja potilaan tila on stabiili (ks. kohta 5.1).

Anna ensimmäinen ponesimodiannos paikassa, jossa oireinen bradykardia voidaan hoitaa asianmukaisesti. Seuraa potilasta 4 tunnin ajan ensimmäisen annoksen jälkeen bradykardian merkkien

ja oireiden havaitsemiseksi tarkistamalla syke ja verenpaine vähintään tunneittain. Rekisteröi näiden potilaiden sydänsähkökäyrä (EKG) 4 tunnin seurantajakson päättyessä.

Seuranta suositellaan jatkamaan 4 tunnin jälkeen, jos potilaalla on jokin seuraavista poikkeavuuksista (vaikkei oireita olisikaan), ja seuranta jatketaan, kunnes poikkeavuus häviää:

- sydämen syke on 4 tuntia annoksen jälkeen alle 45 lyöntiä minuutissa
- sydämen syke on 4 tuntia annoksen jälkeen hitain mitatuista arvoista, mikä viittaa siihen, ettei sydämeen kohdistuvaa farmakodynaamista maksimivaikutusta ole saavutettu
- EKG:ssä todetaan 4 tuntia annoksen jälkeen toisen tai vaikeamman asteen eteis-kammiokatkos ensimmäistä kertaa.

Jos annoksen jälkeen ilmaantuu oireista bradykardiaa, bradyarytmioita tai johtumiseen liittyviä oireita tai jos EKG:ssä todetaan 4 tuntia annoksen jälkeen toisen asteen tai vaikeampi eteis-kammiokatkos ensimmäistä kertaa tai QTc-aika on vähintään 500 ms, aloita asianmukainen hoito, aloita jatkuva EKG:n seuranta ja jatka seuranta, kunnes oireet ovat hävinneet, jos lääkehoitoa ei tarvita. Jos lääkehoitoa tarvitaan, jatka seuranta yön yli ja toista 4 tunnin seuranta toisen annoksen jälkeen.

Kardiologia on konsultoitava hyötyjen ja riskien sekä asianmukaisimman seurantastrategian arvioimiseksi ennen ponesimodihoidon aloittamista seuraaville potilaille

- potilaat, joilla on merkittävää QT-ajan pitenemistä (QTc yli 500 ms) tai jotka käyttävät ennestään QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita, joilla tiedetään olevan rytmihäiriöitä aiheuttavia ominaisuuksia (kääntyvien kärkien takykardian riski)
- potilaat, joilla on eteislepatusta/-värinää tai rytmihäiriöitä ja jotka käyttävät ryhmän Ia (esim. kinidiini, prokaiiniamiidi) tai ryhmän III (esim. amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkkeitä (ks. kohta 4.5)
- potilaat, joilla on epästabiili iskeeminen sydänsairaus, joilla on ollut dekompensoitumaton sydämen vajaatoiminta yli 6 kuukautta ennen hoidon aloittamista, joilla on ollut sydämenpysähdys, aivoverisuonitauti (ohimenevä aivoverenkiertohäiriö [TIA-kohtaus], aivohalvaus yli 6 kuukautta ennen hoidon aloittamista) tai huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio, koska nämä potilaat saattavat sietää merkittävää bradykardiaa huonosti eikä hoitoa suositella heille
- potilaat, joilla on ollut Mobitz II -tyypin toisen asteen eteis-kammiokatkos tai vaikeampi eteis-kammiokatkos, sairas sinus -oireyhtymä tai sinoatriaalin johtumishäiriö (ks. kohta 4.3)
- potilaat, joilla on aiemmin ollut toistuvia pyörtyymiä tai oireista bradykardiaa
- potilaat, jotka käyttävät samanaikaisesti sydämen sykettä hidastavia lääkkeitä (esim. beetasalpaajia, dihydropyridiineihin kuulumattomia kalsiumkanavan salpaajia diltiatseemia ja verapamiilia tai muita sydämen sykettä mahdollisesti hidastavia lääkkeitä, kuten digoksiinia) (ks. edellä ja kohta 4.5); harkitse mahdollista tarvetta vaihtaa lääkitys sellaiseen, joka ei hidasta sydämen sykettä. Näiden lääkevalmisteiden samanaikaiseen käyttöön ponesimodihoidon aloitettaessa voi liittyä vaikea-asteista bradykardiaa ja johtumishäiriöitä.

Infektiot

Infektioiden riski

Ponesimodi vähentää perifeeristen lymfosyyttien määrää annosriippuvaisesti 30–40 %:iin lähtötilanteen arvoista imusolmukkeissa tapahtuvan lymfosyyttien palautuvan sekvestraation vuoksi. Ponesimodi voi siksi lisätä infektioiden riskiä (ks. kohta 4.8). Sfingosiini-1-fosfaattireseptorin (S1P-reseptorin) modulaattorien käytössä on raportoitu henkeä uhkaavia ja harvoin kuolemaan johtaneita infektoita.

Ennen ponesimodihoidon aloittamista on tarkistettava äskettäin (eli edeltävien 6 kuukauden aikana tai aiemman hoidon lopettamisen jälkeen) otetun täydellisen veren kuvan ja erittelylaskennan (mukaan lukien lymfosyyttien määrä) tulokset. Täydellinen verenkuvan suositellaan tarkistamaan säännöllisin väliajoin myös hoidon aikana. Jos absoluuttiseksi lymfosyyttimääräksi varmistuu $< 0,2 \times 10^9/l$, ponesimodihoidon pitää keskeyttää, kunnes määrä palautuu tasolle $> 0,8 \times 10^9/l$, jolloin ponesimodihoidon jatkamista voidaan harkita.

Jos potilaalla on vaikea-asteinen aktiivinen infektio, ponesimodihoidon aloittamista pitää siirtää, kunnes infektio on parantunut.

Jos potilaalla on hoidon aikana infektion oireita, on ryhdyttävä tehokkaiisiin diagnostisiin ja hoitotoimenpiteisiin. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, ponesimodihoidon keskeyttämistä pitää harkita.

Valmisteen kehitysohjelman aikana farmakodynaamiset vaikutukset, kuten perifeeristen lymfosyyttien määrän väheneminen, normalisoituivat 1 viikon kuluessa ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen. OPTIMUM-tutkimuksessa perifeeristen lymfosyyttien määrä normalisoitui 2 viikon kuluessa ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen, joka oli ensimmäinen arvioitu aikapiste. Infektion merkkejä ja oireita on tarkkailtava vielä 1–2 viikon ajan ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen (ks. jäljempänä ja kohta 4.8).

Herpesvirusinfektiot

Ponesimodin kehitysohjelman aikana on raportoitu herpesvirusinfektioita (ks. kohta 4.8).

Jos potilas ei ole aiemmin sairastanut terveydenhoidon ammattilaisen toteamaa vesirokkoa (*Varicella zoster* -infektioita) tai jos potilas ei ole dokumentoidusti saanut täyttä vesirokkorokotussarjaa, potilaalta on testattava *Varicella zoster* -infektion vasta-aineet ennen hoidon aloittamista. Jos potilaalla ei ole vasta-aineita, ennen ponesimodihoidon aloittamista suositellaan täyttä vesirokkorokotussarjaa. Ponesimodihoidon saa aloittaa vasta 4 viikkoa rokotuksen jälkeen, jotta rokotesuoja ehtii kehittyä täysin. Ks. jäljempänä kohta Rokotukset.

Kryptokokki-infektiot

Muiden S1P-reseptorin modulaattorien käytössä on raportoitu kuolemaan johtaneita kryptokokkimeningiittejä ja disseminoituneita kryptokokki-infektioita. Ponesimodihoidon saaneilla potilailla ei ole raportoitu kryptokokkimeningiittejä valmisteen kehitysohjelman aikana. Lääkärin on tarkkailtava kryptokokkimeningiitin kliinisiä oireita ja merkkejä. Jos potilaalla on kryptokokki-infektioon sopivia oireita tai merkkejä, on ryhdyttävä viipymättä diagnostisiin tutkimuksiin ja annettava potilaalle hoitoa. Ponesimodihoidon on keskeytettävä, kunnes kryptokokki-infektio epäilyä ei ole. Jos kryptokokkimeningiitti todetaan, on aloitettava asianmukainen hoito.

Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia

Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML) on aivojen opportunistinen virusinfektio, jonka aiheuttaja on JC-virus (JCV) ja jota ilmenee tyypillisesti immuunipuutteisilla potilailla. Se johtaa tavallisesti kuolemaan tai vaikea-asteiseen invaliditeettiin. Tyypilliset PML-oireet ovat moninaisia ja etenevät päivien tai viikkojen kuluessa. Oireita ovat mm. kehon toispuolinen etenevä heikkous tai raajojen kömpelyys, näköhäiriöt sekä muutokset ajattelussa, muistissa ja orientaatiossa, joista aiheutuu sekavuutta ja persoonallisuuden muuttumista.

Ponesimodihoidon valmisteen kehitysohjelmassa saaneilla potilailla ei ole raportoitu PML-tapauksia, mutta sitä on raportoitu S1P-reseptorin modulaattoreita ja muita MS-taudin hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä käyttäneillä potilailla, joilla on ollut joitakin riskitekijöitä (esim. immuunipuutteiset potilaat, immunitettia suppressoivia valmisteita sisältävä monilääkitys). Lääkärin on tarkkailtava kliinisiä oireita ja magneettikuvauslöydöksiä, jotka voivat liittyä PML:aan. Magneettikuvauslöydökset voivat olla nähtävissä ennen kliinisiä merkkejä ja oireita. Jos epäillään PML:aa, ponesimodihoidon on keskeytettävä, kunnes PML on suljettu pois. Jos PML varmistuu, ponesimodihoidon on lopetettava.

Aiempi ja samanaikainen hoito syöpälääkkeillä tai immunitettia muuntavilla tai suppressoivilla lääkkeillä

Jos potilas käyttää syöpälääkkeitä tai immunitettia muuntavia tai suppressoivia lääkkeitä (mukaan lukien kortikosteroideja) tai jos potilas on aiemmin käyttänyt tällaisia lääkevalmisteita, mahdolliset tahattomat additiiviset vaikutukset immuunijärjestelmään pitää ottaa huomioon ennen ponesimodihoidon aloittamista (ks. kohta 4.5).

Siirryttäessä lääkevalmisteista, joilla on pitkäaikaisia vaikutuksia immunitettiin, näiden lääkevalmisteiden puoliintumisaika ja vaikutustapa on huomioitava, jotta ponesimodihoitoa aloitettaessa vältetään tahattomat additiiviset vaikutukset immuunijärjestelmään ja samalla minimoidaan taudin reaktivaation riski.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus osoittaa, että lymfosyyttimäärä palautui normaalille tasolle > 90 %:lla terveistä tutkittavista 1 viikon kuluessa ponesimodihoidon lopettamisesta (ks. kohta 5.1). Valmisteen kehitysohjelman aikana farmakodynaamiset vaikutukset, kuten perifeeristen lymfosyyttien määrän väheneminen, normalisoituivat 1 viikon kuluessa viimeisen annoksen jälkeen.

Immunosuppressiivisten valmisteiden käytöstä voi aiheutua additiivisia vaikutuksia immuunijärjestelmään, joten varovaisuutta on noudatettava 1 viikon ajan viimeisen ponesimodiannoksen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Rokotukset

Rokotusten tehosta ja turvallisuudesta ponesimodia käyttäville potilaille ei ole kliinisiä tietoja saatavissa. Ponesimodihoidon aikana annettujen rokotusten teho voi olla tavanomaista heikompi.

Vältä eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöä potilaan ponesimodihoidon aikana. Jos rokotus eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävällä rokotteella tarvitaan, ponesimodihoidossa pitää pitää 1 viikon tauko ennen suunniteltua rokotusta ja jatkaa taukoa 4 viikkoa rokotuksen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Makulaturvotus

Ponesimodi lisää makulaturvotuksen riskiä (ks. kohta 4.8). Silmälääkärin tekemää silmänpohjan, mukaan lukien makulan, tutkimusta suositellaan kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista ja uudelleen milloin tahansa, jos potilas raportoi ponesimodihoidon aikana muutoksia näkökyvyssä.

Kaikista ponesimodiannoksista kliinisissä tutkimuksissa saadun kokemuksen perusteella makulaturvotuksen ilmaantuvuus oli 0,7 %, ja valtaosalla potilaista oli ennestään riskitekijöitä tai muita samanaikaisia sairauksia. Makulaturvotus ilmeni useimmiten 6 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta.

Jos potilaalla on makulaturvotusta, ponesimodihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin makulaturvotus häviää.

Potilailla, joilla on makulaturvotusta, ei ole arvioitu ponesimodihoidon jatkamista. Potilaat, joilla on makulaturvotukseen liittyviä näköoireita, pitää tutkia ja jos makulaturvotus varmistuu, ponesimodihoito pitää lopettaa. Päätöksen ponesimodihoidon jatkamisesta makulaturvotuksen häviämisen jälkeen pitää perustua potilaan yksilöllisiin mahdollisiin hyötyihin ja riskeihin.

Makulaturvotus potilailla, joilla on aiemmin ollut uveiitti tai diabetes mellitus

Potilailla, joilla on aiemmin ollut uveiitti tai joilla on diabetes mellitus, on S1P-reseptorin modulaattorihoidon aikana tavanomaista suurempi makulaturvotuksen riski. Sen vuoksi näiden potilaiden silmänpohja, mukaan lukien makula, pitää tutkia säännöllisesti ennen ponesimodihoidon aloittamista ja hoidon aikaisessa seurannassa.

Vaikutukset hengityselimistöön

Ponesimodihoitoa saaneilla potilailla havaittiin annosriippuvaista uloshengityksen sekuntikapasiteetin (FEV₁) pienenemistä ja keuhkojen diffuusiokapasiteetin (DL_{CO}) vähenemistä lähinnä hoidon aloittamisen jälkeisen ensimmäisen kuukauden aikana (ks. kohta 4.8). Ponesimodihoitoon liittyvät hengitysoireet voivat korjautua lyhytvaikutteisella beeta₂-agonistilla.

Ponesimodin käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on vaikea-asteinen hengityselinsairaus, keuhkofibroosi tai keuhkohtaumatauti. Keuhkojen toiminta on tutkittava spirometrialla ponesimodihoidon aikana, jos se on kliinisesti aiheellista.

Maksavaurio

Ponesimodihoitoa saavilla potilailla voi ilmetä transaminaasipitoisuuden kohoamista (ks. kohta 4.8). Äskettäiset (eli edeltävien 6 kuukauden) transaminaasi- ja bilirubiinipitoisuudet pitää tarkistaa ennen ponesimodihoidon aloittamista.

Jos potilaalle kehittyy hoidon aikana maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita, kuten selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, uupumusta, ruokahaluttomuutta, ihottumaa, johon liittyy eosinofiliaa tai ikterusta ja/tai tummaa virtsaa, pitää potilasta seurata maksatoksisuuden varalta. Ponesimodihoito pitää lopettaa, jos merkittävä maksavaurio varmistuu (esimerkiksi ALAT yli 3 kertaa viitearvojen ylärajan [upper limit of normal, ULN] ja kokonaisbilirubiinipitoisuus yli 2 kertaa ULN).

Vaikkei tietoja ole sen varmistamiseksi, onko ennestään maksasairautta sairastavilla potilailla muita suurempi kohonneiden maksan toimintakoearvojen riski ponesimodihoidon aikana, ponesimodin käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on aiemmin ollut merkittävä maksasairaus (ks. kohta 4.2).

Verenpaineen nousu

Ponesimodihoitoa saaneilla potilailla havaittiin lievää, palautuvaa verenpaineen nousua (keskimääräinen muutos alle 3 mmHg) (ks. kohta 4.8). Verenpainetta pitää seurata säännöllisesti ponesimodihoidon aikana ja hoitaa sitä asianmukaisesti.

Ihokasvaimet

Koska ihosyöpien mahdollinen riski on olemassa (ks. kohta 4.8), ponesimodihoitoa saavia potilaita on varoitettava altistumasta suojautumatta auringonvalolle. Näille potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti UVB-säteilyyn perustuvaa valohoitoa eikä PUVA-hoitoa.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ponesimodi voi eläinkokeiden perusteella vahingoittaa sikiötä. Ponesimodi on sikiölle aiheutuvan riskin vuoksi vasta-aiheista raskauden aikana sekä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.3 ja 4.6). Ennen kuin hoito aloitetaan naiselle, joka voi tulla raskaaksi, on saatava negatiivinen raskaustestitulokset (ks. kohta 4.6). Ponesimodin poistuminen elimistöstä kestää noin 1 viikon, joten naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä raskauden alkamisen estämiseksi ponesimodihoidon aikana ja 1 viikon ajan ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

S1P-reseptorin modulaattoria käyttäneillä potilailla on raportoitu harvinaisina tapauksina posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES). Ponesimodihoitoa valmisteen kehitysohjelmassa saaneilla potilailla ei ole raportoitu tällaisia tapahtumia. Jos ponesimodihoitoa saavalle potilaalle kuitenkin kehittyy odottamattomia neurologisia tai psykiatrisia oireita/merkkejä (esim. kognitiivisia puutoksia, käyttäytymisen muutoksia, kortikaalisia näköhäiriöitä tai muita neurologisia kortikaalisia oireita/merkkejä), kallonsisäisen paineen nousuun viittaavia oireita/merkkejä tai nopeutunutta neurologista heikkenemistä, pitää lääkärin tehdä viipymättä fyysiset ja neurologiset tutkimukset ja harkittava magneettikuvausta. Posteriorisen reversiibelin enkefalopatiaoireyhtymän oireet ovat usein palautuvia, mutta saattavat kehittyä iskeemiseksi aivohalvaukseksi tai aivoverenvuodoksi. Diagnoosin ja hoidon viivästyminen voi johtaa pysyviin neurologisiin jälkiseurauksiin. Jos posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää epäillään, ponesimodihoito pitää lopettaa.

Taudin aktiivisuuden uusiutuminen ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen

S1P-reseptorin modulaattorin käytön lopettamisen jälkeen on raportoitu harvoin taudin vaikea-asteista pahenemista, mukaan lukien taudin rebound-ilmiötä. Taudin vaikea-asteisen pahenemisen mahdollisuus ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen pitää ottaa huomioon. Potilaita on tarkkailtava ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen taudin vaikea-asteisen pahenemisen tai suuren aktiivisuuden uusiutumisen varalta, ja tarvittaessa on aloitettava asianmukainen hoito (ks. edellä).

Apuaineet

Laktoosi

Ponvory-tabletit sisältävät laktoosia (ks. kohta 2). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Syöpälääkkeet, immunitettia muuntavat tai suppressoivat lääkkeet

Ponesimodia ei ole tutkittu yhdistelmänä syöpälääkkeiden eikä immunitettia muuntavien tai suppressoivien lääkkeiden kanssa. Samanaikaisessa käytössä pitää olla varovainen, koska tällaisen hoidon aikana ja sen jälkeisten viikkojen aikana on immunitettiin kohdistuvien additiivisten vaikutusten riski (ks. kohta 4.4).

Rytmihäiriölääkevalmisteet, QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet, sydämen sykettä mahdollisesti hidastavat lääkevalmisteet

Ponesimodia ei ole tutkittu QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita käyttävillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat

Ponesimodin ja propranololin samanaikaisesta käytöstä aiheutuvia negatiivisia kronotrooppisia vaikutuksia tutkittiin niitä koskevassa farmakodynaamisessa turvallisuustutkimuksessa. Ponesimodin lisääminen propranololihoitoon vaikutti vakaassa tilassa additiivisesti sydämen sykkeeseen kohdistuvaan vaikutukseen.

Lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia koskeneessa tutkimuksessa propranololia (80 mg) kerran päivässä vakaassa tilassa käyttäneille tutkittaville annettiin ponesimodia titrausohjelman mukaisina suurenevina annoksina (ks. kohta 4.2). Pelkkään ponesimodihoitoon verrattaessa propranololiin yhdistetty ensimmäinen ponesimodiannos (2 mg) hidasti tunneittain mitattua keskimääräistä sydämen sykettä 12,4 lyöntiä minuutissa (90 %:n luottamusväli: -15,6 – -9,1) ja titrauksen jälkeinen ensimmäinen ponesimodiannos (20 mg) hidasti tunneittain mitattua keskimääräistä sydämen sykettä 7,4 lyöntiä minuutissa (90 %:n luottamusväli: -10,9 – -3,9). Ponesimodin tai propranololin farmakokinetiikassa ei havaittu merkittäviä muutoksia.

Rokotteet

Ponesimodihoidon aikana ja 1 viikon aikana sen lopettamisen jälkeen annettujen rokotteiden teho voi olla heikompi (ks. kohta 4.4).

Eläviä, heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöön voi liittyä infektioriski, joten niitä pitää välttää ponesimodihoidon aikana ja 1 viikon ajan ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus ponesimodiin

Lääkevalmisteet, jotka ovat keskeisten CYP- tai UGT-entsyymien estäjiä, eivät todennäköisesti vaikuta ponesimodin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2).

Ponesimodin samanaikainen anto ponesimodin useiden metaboliareittien voimakkaiden indusoidijien kanssa (ks. kohta 5.2) voi pienentää systeemistä ponesimodialtistusta. On epäselvää, onko tällainen pieneneminen kliinisesti oleellista.

Ponesimodi ei ole P-gp-, BCRP-, OATP1B1- tai OATP1B3-kuljettajien substraatti. Lääkevalmisteet, jotka ovat näiden kuljettajien estäjiä, eivät todennäköisesti vaikuta ponesimodin farmakokinetiikkaan.

Ponesimodin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Ponesimodilla ja sen metaboliiteilla ei todennäköisesti ole kliinisesti oleellisia yhteisvaikutuksia CYP- tai UGT-entsyymien tai näiden kuljettajien kanssa (ks. kohta 5.2).

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Ponesimodin samanaikaisessa käytössä suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa (jotka sisältävät 1 mg:n noretisteronia ja 35 mikrog etinyyliestradiolia) ponesimodilla ei todettu kliinisesti oleellisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Ponesimodin samanaikainen käyttö ei näin ollen oletettavasti heikennä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa. Muita progestiineja sisältävillä suun kautta otettavilla ehkäisyvalmisteilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia, mutta ponesimodilla ei oleteta olevan niihin vaikutusta.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskauden ehkäisy naisilla

Ponvory on vasta-aiheista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.3). Ennen Ponvory-hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, raskaustestin tuloksen on oltava negatiivinen, ja naiselle pitää kertoa sikiölle aiheutuvasta mahdollisesta vakavasta riskistä sekä tehokkaan ehkäisyn käytön tarpeesta ponesimodihoidon aikana. Ponesimodin poistuminen elimistöstä hoidon lopettamisen jälkeen kestää noin 1 viikon, joten sikiölle aiheutuva mahdollinen riski voi olla silloin edelleen olemassa, ja naisen on käytettävä tänä aikana tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.4).

Terveydenhuollon ammattilaisen tarkistuslistassa mainitaan myös erityisiä toimenpiteitä. Nämä toimenpiteet on oltava käytössä ennen ponesimodin määräämistä naispotilaille ja hoidon aikana.

Kun ponesimodihoito lopetetaan raskautta suunniteltaessa, sairauden aktiivisuuden mahdollinen uusiutuminen pitää ottaa huomioon (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Ponvory on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Ei ole olemassa tietoja ponesimodin käytöstä raskauden aikana, mutta eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Jos nainen tulee raskaaksi ponesimodihoidon aikana, hoito on lopetettava heti. Lääkärin on kerrottava hoitoon liittyvästä sikiötä vahingoittavien vaikutusten riskistä (ks. kohta 5.3), ja potilaalle on tehtävä seurantatutkimuksia.

Toista S1P-reseptorin modulaattoria käyttäneistä potilaista saadun kliinisen kokemuksen perusteella vakavien synnynnäisten epämuodostumien riski on suurentunut tällaisten lääkkeiden käytössä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö ponesimodi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imettävillä rotilla tehty tutkimus osoitti, että ponesimodi erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Ponvory-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ponesimodin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Prekliinisistä tutkimuksista saadut tiedot eivät viittaa siihen, että ponesimodiin liittyisi tavanomaista suurempi hedelmällisyyden heikkenemisen riski (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ponvory-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat nasofaryngiitti (19,7 %), suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus (17,9 %) ja ylähengitysteiden infektio (11 %).

Haittavaikutustaulukko

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja kontrolloimattomissa jatkotutkimuksissa raportoidut ponesimodin haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan siten, että yleisimmät reaktiot mainitaan ensin. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2. Haittavaikutustaulukko

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen |
|---------------------------|---|---|--------------------------|
| Infektiot | nasofaryngiitti, ylähengitysteiden infektio | virtsatieinfektio, keuhkoputkitulehdus, influenssa, nuha, hengitystieinfektio, virusperäinen hengitystieinfektio, faryngiitti, sinuiitti, virusinfektio, vyöruusu, laryngiitti, keuhkokuume | |
| Veri ja imukudos | | lymfopenia, pienentynyt lymfosyyttien määrä | |
| Psyykkiset häiriöt | | masennus, unettomuus, ahdistuneisuus | |
| Hermosto | | heitehuimaus, hypestesia, uneliaisuus, migreeni | |
| Silmät | | makulaturvotus | |

| | | | |
|--|--|--|---------------------|
| Kuulo ja tasapainoelin | | kiertohuimaus | |
| Sydän | | | bradykardia |
| Verisuonisto | | hypertensio | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | hengenahdistus, yskä | |
| Ruoansulatuselimistö | | dyspepsia | suun kuivuminen |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | selkäkipu, nivelkipu, raajakipu, nivelsiteen venähdys | nivelen turpoaminen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | uupumus, kuume, raajaturvotus, epämukavat tuntemukset rintakehässä | |
| Tutkimukset | suurentunut alaniini-amino-transferaasipitoisuus | suurentunut aspartaattiamino-transferaasipitoisuus, hyperkolesterolemia, suurentunut maksaentsyymipitoisuus, suurentunut C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus, suurentunut transaminaasipitoisuus, suurentunut veren kolesterolipitoisuus | hyperkalemia |

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Bradyarytmia

Bradykardiaa ilmeni vaiheen 3 OPTIMUM-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) hoitoa aloitettaessa (sinusperäinen bradykardia/sydämen syke EKG:ssä alle 50 lyöntiä minuutissa päivänä 1) 5,8 %:lla ponesimodihoitoa saaneista potilaista verrattuna 1,6 %:iin 14 mg:n teriflunomidiannoksia saaneista potilaista. Potilailla, joilla bradykardiaa ilmeni, se oli yleensä oireetonta. Bradykardia hävisi kaikilla potilailla ilman hoitoa eikä se vaatinut ponesimodihoidon lopettamista. Kolmella ponesimodihoitoa saaneella potilaalla oli päivänä 1 annoksen jälkeen sydämen syke ≤ 40 /min (ilman oireita); kaikkien kolmen potilaan sydämen syke oli lähtötilanteessa < 55 /min.

Ponesimodihoidon aloittamiseen on liittynyt ohimenevää eteis-kammiojohtumisen viivettä, jonka ajallinen kulku on ollut samankaltainen kuin annostituksen aikana havaitussa sydämen sykkeen hidastumisessa. Ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkoksenä (pidentynyt PR-aika EKG:ssä) ilmennyt eteis-kammiojohtumisen viivettä esiintyi OPTIMUM-tutkimuksessa 3,4 %:lla ponesimodihoitoa saaneista potilaista ja 1,2 %:lla 14 mg teriflunomidia saaneista potilaista. OPTIMUM-tutkimuksessa ei havaittu Mobitz I -tyypin (Wenckebach) toisen asteen eteis-kammiokatkoksia. Johtumisen poikkeavuudet olivat tyypillisesti ohimeneviä, oireettomia ja hävisivät 24 tunnin kuluessa; ne hävisivät ilman hoitoa eivätkä vaatineet ponesimodihoidon lopettamista.

Infektiot

Infektioiden kokonaisilmaantuvuus vaiheen 3 OPTIMUM-tutkimuksessa (ks. kohta 5.1) oli toisiaan vastaava ponesimodihoitoa saaneilla (54,2 %) ja 14 mg teriflunomidia saaneilla potilailla (52,1 %). Nasofaryngiitti ja virusinfektiot olivat yleisempiä ponesimodihoitoa saaneilla potilailla. Vakavia tai vaikeaa-asteisia infektoita ilmaantui 1,6 %:lle ponesimodihoitoa saaneista potilaista verrattuna 0,9 %:iin 14 mg:n teriflunomidiannoksia saaneista potilaista.

Herpesinfektioiden ilmaantuvuus OPTIMUM-tutkimuksessa ei eronnut ponesimodihoitoa ja 14 mg:n teriflunomidiannoksia saaneiden potilaiden välillä (4,8 %).

Veren lymfositivämäärän väheneminen

Lymfositivämäärän vähenemistä alle tason $0,2 \times 10^9/l$ esiintyi OPTIMUM-tutkimuksessa 3,2 %:lla ponesimodihoitoa saaneista potilaista, mutta ei yhdelläkään 14 mg:n teriflunomidiannoksia saaneista potilaista. Arvot palautuivat yleensä yli tason $0,2 \times 10^9/l$, kun ponesimodihoitoa jatkettiin.

Makulaturvotus

Makulaturvotusta raportoitiin OPTIMUM-tutkimuksessa 1,1 %:lla ponesimodihoitoa saaneista potilaista, mutta ei yhdelläkään 14 mg:n teriflunomidiannoksia saaneista potilaista.

Kohonneet maksaentsyymiarvot

ALAT-arvon suurenemista havaittiin OPTIMUM-tutkimuksessa 17,3 %:lla kolminkertaiseksi ja 4,6 %:lla viisinkertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden (upper limit of normal, ULN) ponesimodihoitoa saaneista potilaista verrattuna 8,3 %:iin (kolminkertainen) ja 2,5 %:iin (viisinkertainen) 14 mg:n teriflunomidiannoksia saaneista potilaista. ALAT-arvo suureni kahdeksankertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan nähden 0,7 %:lla ponesimodihoitoa saaneista potilaista verrattuna 2,1 %:iin 14 mg:n teriflunomidiannoksia saaneista potilaista. Valtaosa arvojen kohoamisista todettiin 6 tai 12 kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. ALAT-arvot palautuivat normaaleiksi ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen. ALAT-arvon suureneminen tasolle $\geq 3 \times \text{ULN}$ palautui useimmiten ponesimodihoitoa jatkettaessa ja muissa tapauksissa se palautui hoidon lopettamisen jälkeen. Ponesimodihoito lopetettiin kliinisissä tutkimuksissa, jos arvo kohosi yli kolminkertaiseksi ja potilaalla oli maksan toimintahäiriöön liittyviä oireita.

Kouristuskohtaukset

Kouristuskohtauksia raportoitiin OPTIMUM-tutkimuksessa 1,4 %:lla ponesimodihoitoa saaneista potilaista verrattuna 0,2 %:iin 14 mg:n teriflunomidiannoksia saaneista potilaista. Ei tiedetä, liittyivätkö nämä tapahtumat MS-tautiin, ponesimodiin vai näihin molempiin.

Vaikutukset hengityselimistöön

Ponesimodihoitoa saaneilla potilailla havaittiin annosriippuvaista uloshengityksen sekuntikapasiteetin (FEV_1) pienenemistä (ks. kohta 4.4). Yli 20 %:n pientyminen viitearvoon nähden uloshengityksen sekuntikapasiteetissa (FEV_1) lähtötilanteeseen nähden todettiin suuremmalla osalla ponesimodihoitoa saaneista potilaista (19,4 %) kuin 14 mg teriflunomidia saaneista potilaista (10,6 %) OPTIMUM-tutkimuksessa. Uloshengityksen ennustettu sekuntikapasiteetti (FEV_1) pieneni kahden vuoden hoidon jälkeen ponesimodihoitoa saaneilla potilailla 8,3 % lähtötilanteesta ja 14 mg teriflunomidia saaneilla potilailla 4,4 %. Muutokset uloshengityksen sekuntikapasiteetissa (FEV_1) ja keuhkojen diffuusiokapasiteetissa (DL_{CO}) näyttävät palautuvan osittain hoidon lopettamisen jälkeen. OPTIMUM-tutkimuksessa 7 potilasta lopetti ponesimodihoidon keuhkoihin liittyvien haittatapahtumien vuoksi (hengenahdistus). Ponesimodia on tutkittu MS-potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea astma tai keuhkohtaumatauti. Muutokset uloshengityksen sekuntikapasiteetissa (FEV_1) olivat tässä potilaiden osajoukossa samankaltaisia kuin niiden potilaiden osajoukossa, joilla ei ollut lähtötilanteessa keuhkosairautta.

Verenpaineen nousu

OPTIMUM-tutkimuksessa ponesimodihoitoa saaneiden potilaiden systolinen verenpaine nousi keskimäärin 2,9 mmHg ja diastolinen verenpaine nousi 2,8 mmHg verrattuna 14 mg teriflunomidia saaneilla potilailla havaittuun verenpaineen nousuun 2,8 mmHg (systolinen verenpaine) ja 3,1 mmHg (diastolinen verenpaine). Verenpaineen nousu ponesimodin käytössä havaittiin vasta noin 1 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta ja verenpaine pysyi koholla hoitoa jatkettaessa. Verenpainearvot ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen osoittavat niiden olevan palautuvia. Hypertensiota raportoitiin haittavaikutuksena 10,1 %:lla ponesimodihoitoa saaneista potilaista ja 9,0 %:lla 14 mg:n teriflunomidiannoksia saaneista potilaista.

Ihokasvaimet

OPTIMUM-tutkimuksessa ponesimodihoitoa saaneilla potilailla raportoitiin yksi pahanlaatuinen melanoomatapaus ja kaksi tyvisolusyöpätapausta (0,4 %) verrattuna yhteen tyvisolusyöpätapaukseen (0,2 %) 14 mg:n teriflunomidiannoksia saaneilla potilailla. Toisen S1P-reseptorin modulaattorin käyttöön on raportoitu liittyvän suurentunut pahanlaatuisten ihomuutosten riski.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja löydökset

Jos potilas on saanut ponesimodiyliannostuksen etenkin hoitoa aloitettaessa tai jatkettaessa hoidon keskeytymisen jälkeen, on tärkeää tarkkailla bradykardian sekä eteis-kammiokatkosten merkkejä ja oireita, mikä voi tarkoittaa tarkkailua yön yli. Sydämen syke ja verenpaine on mitattava säännöllisesti, ja EKG pitää rekisteröidä (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Hoito

Ponesimodille ei ole spesifiä vasta-ainetta. Dialyysi tai plasmanvaihto eivät poista ponesimodia merkittävästi elimistöstä. Ponesimodin aiheuttama sydämen sykkeen hidastuminen voidaan kumota atropiinilla.

Yliannostuksen yhteydessä ponesimodihoito on lopetettava ja potilaalle on annettava yleistä tukihoitoa, kunnes kliininen toksisuus on vähentynyt tai hävinnyt. On suositeltavaa ottaa yhteyttä Myrkytystietokeskukseen, joka antaa viimeisimmät suositukset yliannostuksen hoidosta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA50.

Vaikutusmekanismi

Ponesimodi on sfingosini-1-fosfaattireseptorin (S1P-reseptorin) modulaattori. Ponesimodi sitoutuu suurella affiniteetilla lymfosyyteissä sijaitseviin S1P-reseptoreihin.

Ponesimodi estää lymfosyyttien kykyä siirtyä pois imusolmukkeista ja vähentää siten lymfosyyttien määrää ääreisverenkierrassa. Ponesimodin vaikutusmekanismiin multippeliskleroosissa saattaa liittyä lymfosyyttien vähentynyt siirtyminen keskushermostoon.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Immuunijärjestelmä

Ponesimodi sai aikaan lymfosyyttimäärän annosriippuvaisen vähenemisen ääreisverenkierrossa kerta-annoksesta 5 mg lähtien terveillä vapaaehtoisilla. Suurin vähenemä havaittiin 6 tuntia annoksen jälkeen. Sen aiheutti lymfosyyttien palautuva sekvestraatio imukudoksessa. Seitsemän 20 mg:n vuorokausiannoksen jälkeen absoluuttinen keskimääräinen lymfosyyttimäärä väheni pienimmillään 26 %:iin lähtötilanteesta (650 solua/mikrol), ja tämä havaittiin 6 tuntia valmisteen annon jälkeen. Vaikutus kohdistuu ääreisverenkierron B-soluihin [CD19+] ja T-soluihin [CD3+], auttaja-T-soluihin [CD3+CD4+] ja sytotoksiisiin T-solujen alalajeihin [CD3+CD8+], mutta ei NK-soluihin. Auttaja-T-solut olivat herkempiä ponesimodin vaikutuksille kuin sytotoksiset T-solut.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus osoittaa, että lymfosyyttimäärä palautui normaaliksi > 90 %:lla terveistä tutkittavista 1 viikon kuluessa ponesimodihoidon lopettamisesta. Valmisteen kehitysohjelman aikana havaittiin ääreisverenkierron lymfosyyttimäärän palautuvan normaaliksi 1 viikon kuluessa ponesimodihoidon lopettamisesta.

OPTIMUM-tutkimuksessa lymfosyyttimäärä palautui normaaliksi 94 %:lla potilaista, ja 99 %:lla potilaista se oli palautunut yli tason $0,8 \times 10^9$ solua/l ensimmäisellä sovitulla seurantakäynnillä (päivä 15) ponesimodihoidon lopettamisen jälkeen.

Sydämen syke ja rytmi

Ponesimodi aiheuttaa hoidon alussa ohimenevää annosriippuvaista sydämen sykkeen hidastumista ja eteis-kammiojohtumisen viivettä (ks. kohta 4.4). Sydämen sykkeen hidastuminen tasaantui 40 mg:n ja sitä suuremmilla annoksilla. Bradyarytmiatapahtumia (eteis-kammiokatkoksia) havaittiin yleisemmin ponesimodihoidossa kuin lumehoidossa. Tämä vaikutus alkaa ensimmäisen tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta ja on suurimmillaan 2–4 tuntia annoksen jälkeen. Sydämen syke palautuu tavallisesti annosta edeltävälle tasolle 4–5 tunnin kuluessa päivän 1 annoksen jälkeen ja vaikutus vähenee annoksia toistettaessa, mikä viittaa toleranssiin.

Kun ponesimodiannosta titrataan vähitellen suuremmaksi, sydämen syke hidastuu vähemmän eikä Mobitz II -tyypin toisen asteen tai vaikeampia eteis-kammiokatkoksia havaittu.

Ponesimodin indusoima sydämen sykkeen hidastuminen voidaan kumota atropiinilla.

Vaikutus QT-/QTc-aikaan ja sydämen elektrofysiologiaan

Hoitoannoksia suuremmilla 40 mg:n ja 100 mg:n (2- ja 5-kertaiset annokset suositeltuun ylläpitoannokseen nähden) annoksilla ponesimodin vakaassa tilassa tehdyssä kattavassa QT-tutkimuksessa ponesimodihoidosta aiheutui lievää yksilöllisesti korjattua QT-ajan (QTcI) pitenemistä, ja kaksisuuntaisen 90 %:n luottamusvälin yläraja oli 11,3 ms (40 mg) ja 14,0 ms (100 mg). Ponesimodihoidon liittyvien poikkeavien QTcI-havaintojen lisääntyneestä ilmaantuvuudesta ei ollut yhdenmukaisia signaaleja absoluuttisina arvoina eikä muutoksina lähtötilanteesta. 20 mg:n hoitoannoksella ei pitoisuus-vastesuhteen perusteella oletettavasti esiinny kliinisesti oleellisia vaikutuksia QTc-aikaan (ks. kohta 4.4).

Keuhkojen toiminta

Absoluuttinen uloshengityksen sekuntikapasiteetti pieneni annosriippuvasti; ponesimodihoidon saaneilla potilailla pieneminen oli huomattavampaa kuin lumelääkettä saaneilla tutkittavilla (ks. kohta 4.8).

Kliininen teho ja turvallisuus

Ponesimodin tehoa arvioitiin vaiheen 3 OPTIMUM-monikeskustutkimuksessa. Tutkimuksessa, joka oli asetelmaltaan satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu, aktiivikontrolloitu paremmuustutkimus, hoidettiin aaltomaista MS-tautia (RMS) sairastavia potilaita 108 viikon ajan. Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli MS-taudin aaltomainen taudinkulku sairauden ilmaantumisesta lähtien (aaltomaisesti etenevä MS-tauti [RRMS] tai toissijaisesti etenevä MS-tauti

[SPMS], joihin liittyy pahenemisvaiheita) ja joiden EDSS (Expanded Disability Status Scale) -pisteet olivat 0–5,5 ja joilla oli edeltävän vuoden aikana ollut vähintään yksi pahenemisvaihe tai edeltävien kahden vuoden aikana kaksi pahenemisvaihetta tai edeltävien 6 kuukauden aikana tai lähtötilanteessa vähintään yksi gadoliniumilla tehostuva (Gd+) leesio aivojen magneettikuvauksessa.

Potilaat satunnaistettiin saamaan joko kerran päivässä annoksen ponesimodia tai 14 mg teriflunomidia aloittaen 14 päivän annostitrausjaksolla (ks. kohta 4.2). Neurologisia tutkimuksia tehtiin 12 viikon välein sekä epäiltäessä pahenemisvaihetta. Aivojen magneettikuvaus tehtiin lähtötilanteessa sekä viikoilla 60 ja 108.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli pahenemisvaiheiden vuosittainen esiintyvyys lähtötilanteesta tutkimuksen päättymiseen saakka. Ennalta määritelty hierarkkinen varmistustestaussekvenssi käsitti ensisijaisen päätetapahtuman ja toissijaiset päätetapahtumat: yhdistettyjen yksittäisten aktiivisten leesioiden kumulatiivinen lukumäärä (combined unique active lesions, CUAL, joiksi on määritelty uudet Gd+ T1 -leesiot sekä uudet ja laajenevat T2-leesiot [laskematta leesioita kahteen kertaan]) lähtötilanteesta viikkoon 108, aika 12 viikon vahvistettuun toimintakyvyn heikkenemiseen (confirmed disability accumulation, CDA) lähtötilanteesta tutkimuksen päättymiseen ja aika 24 viikon vahvistettuun toimintakyvyn heikkenemiseen lähtötilanteesta tutkimuksen päättymiseen. 12 viikon vahvistetuksi toimintakyvyn heikkenemiseksi määriteltiin vähintään 1,5 EDSS-pisteen lisäys, jos tutkittavan EDSS-pisteet olivat lähtötilanteessa 0, tai vähintään 1,0 EDSS-pisteen lisäys, jos tutkittavan EDSS-pisteet olivat lähtötilanteessa 1,0–5,0 pistettä, tai vähintään 0,5 EDSS-pisteen lisäys, jos tutkittavan EDSS-pisteet olivat lähtötilanteessa $\geq 5,5$ pistettä, mikä varmistettiin 12 viikon jälkeen.

OPTIMUM-tutkimuksessa 1133 potilasta satunnaistettiin saamaan joko ponesimodia (N = 567) tai 14 mg teriflunomidia (N = 566). 86,4 % ponesimodihoitoa saaneista potilaista ja 87,5 % 14 mg teriflunomidia saaneista potilaista oli mukana tutkimussuunnitelman mukaisesti tutkimuksen loppuun saakka. Potilaiden demografiset tiedot ja sairauden ominaisuudet olivat lähtötilanteessa hyvin samankaltaisia hoitoryhmien kesken. Lähtötilanteessa potilaiden keski-ikä oli 37 vuotta (keskihajonta 8,74), 97 % oli valkoihoisia ja 65 % oli naisia. Sairauden keskimääräinen kesto oli 7,6 vuotta, pahenemisvaiheiden keskimääräinen määrä edeltäneenä vuonna oli 1,3 ja keskimääräiset EDSS-pisteet olivat 2,6. Potilaista 57 % ei ollut aiemmin saanut taudinkulkuun vaikuttavia lääkkeitä (disease-modifying treatments, DMT) MS-taudin hoitoon. Lähtötilanteessa 40 %:lla ponesimodihoitoa saaneista potilaista oli aivojen magneettikuvauksessa yksi tai useampi Gd+ T1 -leesio (keskiarvo 1,9).

Tulokset esitetään taulukossa 3. Analyysi potilasjoukoista, joissa sairauden aktiivisuus oli lähtötilanteessa erilainen, mukaan lukien aktiivinen ja erittäin aktiivinen sairaus, osoitti ponesimodin tehon ensisijaisiin ja toissijaisiin päätetapahtumiin olleen yhdenmukainen koko potilasjoukon kanssa.

Taulukko 3. OPTIMUM-tutkimuksen tehoa koskevat tulokset

| | 20 mg ponesimodia | 14 mg teriflunomidia |
|---|---|-----------------------------|
| Kliininen päätetapahtuma | N = 567 | N = 566 |
| Ensisijainen päätetapahtuma | | |
| Pahenemisvaiheiden keskimääräinen vuosittainen määrä ^a | 0,202 | 0,290 |
| Suhteellinen vähenemä | 30,5 % (p = 0,0003)* (95 %:n luottamusrajat: 15,2 %; 43,0 %) | |
| Potilaita, joilla vähintään yksi varmistettu pahenemisvaihe | 29,3 % | 39,4 % |
| Toissijaiset päätetapahtumat | | |
| Vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen ^b | N = 567 | N = 566 |
| Potilaita ^b , joilla 12 viikon vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen | 10,8 % | 13,2 % |

| | | |
|---|---|---------|
| Suhteellinen riskin vähenemä ^c | 17 % (p = 0,2939) (95 %:n luottamusrajat: -18 %; 42 %) | |
| Potilaita ^b , joilla 24 viikon vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen | 8,7 % | 10,5 % |
| Suhteellinen riskin vähenemä ^c | 16 % (p = 0,3720) (95 %:n luottamusrajat: -24 %; 43 %) | |
| Magneettikuvauksen päätetapahtumat | | |
| Yhdistettyjen yksittäisten aktiivisten leesioden (CUAL) kumulatiivinen lukumäärä | N = 539 | N = 536 |
| Yhdistettyjen yksittäisten aktiivisten leesioden keskimääräinen lukumäärä vuodessa ^d | 1,41 | 3,16 |
| Suhteellinen vähenemä | 56 % (p < 0,0001)* (95 %:n luottamusrajat: 45,8 %, 63,6 %) | |

Kaikki analyysit perustuvat koko analyysitietueeseen, jossa on mukana kaikki satunnaistetut potilaat. N viittaa kuhunkin päätetapahtuman analyysiin mukaan otettujen potilaiden lukumäärään hoitoryhmittäin.

- ^a Määriteltä vuodessa varmistetuiksi pahenemisvaiheiksi tutkimuksen loppuun saakka (negatiivinen binomiregressiomalli, jossa kovariaatteina ovat ositusmuuttujat [EDSS-pisteet ≤ 3,5 pistettä tai EDSS-pisteet > 3,5 pistettä; MS-taudin taudinkulkuun vaikuttava lääkitys (DMT) satunnaistamista edeltäneiden 2 vuoden aikana [kyllä/ei]] sekä pahenemisvaiheiden lukumäärä tutkimukseen mukaan tuloa edeltäneenä vuonna [≤1, >=2]).
- ^b Perustuu ensimmäiseen 12 viikon / 24 viikon vahvistetun toimintakyvyn heikkenemiseen liittyvään tapahtumaan kuluneeseen aikaan tutkimuksen päättymiseen saakka (Kaplan–Meierin estimaatit viikolla 108).
- ^c Määriteltä 12 viikon / 24 viikon vahvistettuun toimintakyvyn heikkenemiseen kuluneeksi ajaksi lähtötilanteesta tutkimukseen loppuun (ositettu Coxin suhteellisen riskin malli, p-arvo perustuu ositettuun log rank -testiin). Kumpikin kahdesta ennalta suunnitellusta epäsuorasta vertailumenetelmästä osoitti ponesimodin yhdenmukaisen kliinisesti merkittävän vaikutuksen lumelääkkeeseen verrattuna 12 viikon vahvistetun toimintakyvyn heikkenemiseen kuluneessa ajassa. MAIC-menetelmä (Matching-Adjusted Indirect Comparison) osoitti, että ponesimodi vähensi 12 viikon vahvistetun toimintakyvyn heikkenemisen kumuloitumista 40 % lumelääkkeeseen verrattuna (riskisuhde [HR]: 0,60 (95 %:n luottamusväli: 0,34; 1,05)), ja MBMA-analyysi (Model-Based Meta-Analysis) osoitti, että ponesimodi vähensi 12 viikon vahvistetun toimintakyvyn heikkenemisen riskiä 39 % lumelääkkeeseen verrattuna (riskisuhde [HR]: 0,61 (95 %:n luottamusrajat: [0,47; 0,80]).
- ^d Määriteltä uusiksi Gd+ T1 -leesioiksi sekä uusiksi tai laajeneviksi T2-leesioiksi [laskematta leesioita kahteen kertaan] vuodessa lähtötilanteesta viikkoon 108 (negatiivinen binomiregressiomalli, kovariaatteina ositustekijät sekä Gd+ T1 -leesiot [on/ei ole] lähtötilanteessa)
- * Tilastollisesti merkitsevä ennalta määritellyn monivertailustrategian mukaan

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Ponvory-valmisteen käytöstä multipeliskleroosin hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Ponesimodin farmakokinetiikka on samankaltainen terveillä tutkittavilla ja multipeliskleroosia sairastavilla tutkittavilla.

Ponesimodin farmakokineettisessä profiilissa oli vähäisiä tai kohtalaisia eroja tutkittavien välillä, noin 6–33 %, ja pientä tutkittavan sisäistä vaihtelua, noin 12–20 %.

Imeytyminen

Aika ponesimodin maksimipitoisuuden saavuttamiseen plasmassa on 2–4 tuntia annoksen jälkeen. 10 mg:n annoksen absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus on 83,8 %.

Ruoan vaikutus

Ruoalla ei ole kliinisesti oleellista vaikutusta ponesimodin farmakokinetiikkaan, joten ponesimodi voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Jakautuminen

Terveille tutkittaville laskimoon annettuna ponesimodin vakaan tilan jakautumistilavuus on 160 l.

Ponesimodi sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (> 99 %) ja jakautuu pääasiassa (78,5 %) plasman kokoverifraktioon. Eläinkokeet osoittavat, että ponesimodi läpäisee veri-aivoesteen.

Biotransformaatio

Ponesimodi metaboloituu ihmisellä laajasti ennen erittymistä, mutta plasmassa pääasiallinen kiertävä komponentti on muuttumaton ponesimodi. Ihmisen plasmassa on tunnistettu myös kaksi inaktiivista kiertävää metaboliittia, M12 ja M13. M13 vastaa noin 20 %:a ja M12 vastaa 6 %:a lääkkeeseen liittyvästä kokonaisaltistuksesta. Kumpikin metaboliitti on inaktiivinen S1P-reseptoreissa ponesimodin hoitoannoksilla saavutettavilla pitoisuuksilla.

Ihmisen maksapreparaateilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että ponesimodi metaboloituu useiden erillisten entsyymijärjestelmien kautta, mukaan lukien useat CYP450-entsyymit (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A ja CYP4F12), UGT-entsyymit (pääasiassa UGT1A1 ja UGT2B7) sekä muut kuin oksidatiiviset CYP450-entsyymit, eikä minkään yksittäisen entsyymin osuus ole suuri.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että kerran päivässä otettavalla 20 mg:n ponesimodiannoksella ja sen metaboliitilla M13 ei ole kliinisesti oleellisia lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia CYP- tai UGT-entsyymien eikä kuljettajaproteiinien kanssa.

Eliminaatio

Laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen ponesimodin kokonaispuhdistuma on 3,8 l/tunti. Suun kautta annettuna eliminaation puoliintumisaika on noin 33 tuntia.

Suun kautta annetun ¹⁴C-ponesimodikerta-annoksen jälkeen 57–80 % annoksesta havaittiin ulosteessa (16 % muuttumatonta ponesimodia) ja 10–18 % virtsassa (ei muuttumatonta ponesimodia).

Lineaarisuus

Suun kautta otetun ponesimodin C_{max} ja AUC suurenivat tutkitulla annosvälillä (1–75 mg) suunnilleen suhteessa annokseen. Vakaan tilan pitoisuudet ovat noin 2,0–2,6 kertaa suuremmat kuin yksittäisellä annoksella, ja ne saavutetaan 4 päivän kuluttua ponesimodin ylläpitoannoksen ottamisen jälkeen.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (laskennallinen kreatiniinipuhdistuma [CrCl] Cockroft-Gaultin menetelmällä määritettynä keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa 30–59 ml/min ja vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa < 30 ml/min) sairastavilla aikuisilla tutkittavilla ponesimodin C_{max} - ja AUC-arvoissa ei ollut merkittäviä muutoksia verrattuna tutkittaviin, joiden munuaisten toiminta oli normaali (CrCl > 90 ml/min). Dialyysin vaikutusta ponesimodin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Koska ponesimodi sitoutuu voimakkaasti (yli 99 %) plasman proteiineihin, dialyysi ei oletettavasti muuta ponesimodin kokonaispitoisuutta tai sitoutumattoman ponesimodin pitoisuutta, joten tämän perusteella annosta ei oletettavasti ole tarpeen muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

Lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A, B ja C, N = 8 kussakin luokassa) sairastavilla aikuisilla tutkittavilla, jotka eivät sairastaneet MS-tautia, ponesimodin AUC_{0-∞}-arvo suureni 1,3-kertaiseksi (lievä), 2,0-kertaiseksi (keskivaikea) ja 3,1-kertaiseksi (vaikea) verrattuna terveisiin tutkittaviin. Laajemmassa tutkittavien ryhmässä (N = 1 245), jossa oli mukana

myös 55 MS-tautia ja lievää maksan vajaatoimintaa sairastavaa tutkittavaa (luokiteltu National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group -kriteerien perusteella), ponesimodin $AUC_{0-\infty}$ -arvon arvioitiin populaatiofarmakokineettisen arvion perusteella suurenevan 1,1-kertaiseksi verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaali.

Ponesimodi on vasta-aiheista potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, sillä haittavaikutusten riski saattaa olla heillä tavanomaista suurempi.

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A) sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Ikä

Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulokset osoittivat, että ikä (vaihteluväli: 17–65 vuotta) ei vaikuta merkittävästi ponesimodin farmakokinetiikkaan. Ponesimodia ei ole tutkittu iäkkäiden potilasryhmässä (> 65-vuotiaat).

Sukupuoli

Sukupuolella ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta ponesimodin farmakokinetiikkaan.

Etninen tausta

Japanilaisten ja eurooppalaista alkuperää olevien tai mustaihoisten ja valkoihoisten tutkittavien välillä ei havaittu kliinisesti oleellisia farmakokineettisiä eroja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hiirillä, rotilla ja koirilla havaittiin keuhkoissa ohimenevää adaptiivista keuhkojen histiosytoosia ja keuhkojen painon lisääntymistä, kun ponesimodia oli annettu 4 viikkoa. Näitä ei kuitenkaan havaittu tai ne eivät olleet enää yhtä selkeitä 13–52 viikkoa jatkuneen annon jälkeen. Rotilla ja koirilla tehdyissä 4 viikon toksisuustutkimuksissa tunnistettiin keuhkolöydösten suhteen haittavaikutuksettomat tasot (NOAEL) ja ne liittyivät C_{max} - ja AUC_{0-24} -arvoihin, jotka olivat samankaltaiset tai pienemmät kuin ihmisen systeemiseen altistus ihmiselle suositellun annoksen 20 mg/vrk ottamisen jälkeen.

Koiralla havaittiin sydämen eteisen leesioita, jotka johtuivat hemodynaamisista muutoksista. Koiran tiedetään olevan erityisen herkkä sydämen hemodynaamisille muutoksille, joten siihen liittyvä toksisuus voi olla lajispesifistä eikä ennakoi riskiä ihmisille. Ihmisen systeemiseen altistukseen suositellusta annoksesta 20 mg/vrk verrattaessa haittavaikutukseton taso koiralla oli 4,3- (AUC_{0-24}) ja 6,2-kertainen (C_{max}) verrattuna ihmisen systeemiseen altistukseen AUC_{0-24} - ja C_{max} -arvojen perusteella.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Ponesimodilla ei todettu genotoksisuutta *in vitro* ja *in vivo*.

Suun kautta otettavaa ponesimodia koskeneet enintään 2 vuotta kestäneet karsinogeenisuustutkimukset tehtiin hiirillä ja rotilla. Rotilla ei havaittu kasvaimia suurimmallakaan tutkitulla annoksella, joka vastaa 18,7-kertaista ponesimodialtistusta (AUC) plasmassa verrattuna ihmiselle suositellusta 20 mg:n annoksesta aiheutuvaan altistukseen. Hiirillä ponesimodi lisäsi hemangiosarkooman ja hemangiooman yhdistettyä kokonaisilmaantuvuutta kaikilla hoidetuilla uroksilla ja suurilla annoksilla saaneilla naarailla. Naarailla pienin tutkittu annos on karsinogeenisuuden suhteen vaikutukseton annos (NOEL), ja AUC_{0-24} on 2,4-kertainen verrattuna ihmisen systeemiseen altistukseen 20 mg:n suositellulla annoksella.

Hedelmällisyys ja lisääntymistoksisuus

Ponesimodi ei vaikuttanut rotilla urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen altistuksilla plasmassa (AUC), jotka olivat noin 18-kertaisia (uroksilla) ja 31-kertaisia (naarailla) verrattuna ihmiselle suositellusta annoksesta 20 mg/vrk aiheutuvaan altistukseen.

Suun kautta tiineille rotille organogeneesijakson aikana annetulla ponesimodilla oli vakavia vaikutuksia alkion ja sikiön eloonjääntiin, kasvuun ja morfologiseen kehitykseen. Myös teratogeenisiä vaikutuksia, joihin liittyi vakavia luuston ja viskeraalisia poikkeamia, havaittiin. Kun ponesimodia annettiin suun kautta tiineille kaniineille organogeneesijakson aikana, havaittiin vähäistä alkiokuolemaa kiinnittymisen jälkeen ja löydöksiä sikiöissä (viskeraalisia ja luustossa). Rotilla ja kaniineilla haittavaikutukseton altistus plasmassa (kummallakin lajilla 1 mg/kg/vrk) on pienempi kuin ihmiselle suositellusta annoksesta 20 mg/vrk aiheutuva altistus.

Kun ponesimodia annettiin suun kautta naarasrotille koko tiineyden ja imetyksen ajan, poikasten eloonjäänti ja painonkehitys heikkenivät ja sukupuolisen kypsymisen havaittiin viivästyneen jälkeläisillä tutkitulla suurimmalla annoksella. F1-naaraiden hedelmällisyys heikkeni. Haittavaikutukseton tason 10 mg/kg/vrk AUC₀₋₂₄-arvo on 1,2–1,5-kertainen verrattuna ihmiselle suositellusta annoksesta 20 mg/vrk aiheutuvaan altistukseen. F1-poikasten plasmassa oli ponesimodia, mikä osoittaa altistumisen imettävän emon maidon välityksellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni K30
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Natriumlauryylisulfaatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi 2910
Laktoosimonohydraatti
Makrogoli 3350
Titaanidioksidi
Triasetiini

Ponvory 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Ponvory 4 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

Ponvory 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Musta rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Ponvory 7 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Ponvory 8 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

Ponvory 9 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Ponvory 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Alu/alu-läpipainopakkaus, jossa kuivausainetta. Läpipainopakkaus koostuu laminoidusta kylmämuovatuista alumiinikalvosta, johon on integroitu kuivausaine, ja laminoidusta alumiinisesta läpipainopäällyskalvosta.

Hoidon aloitus pakkaus

Yksi 14 kalvopäällysteisen tabletin läpipainopakkaus 2 viikon hoito-ohjelmaa varten sisältää:
kaksi 2 mg:n kalvopäällysteistä tablettia
kaksi 3 mg:n kalvopäällysteistä tablettia
kaksi 4 mg:n kalvopäällysteistä tablettia
yhden 5 mg:n kalvopäällysteisen tabletin
yhden 6 mg:n kalvopäällysteisen tabletin
yhden 7 mg:n kalvopäällysteisen tabletin
yhden 8 mg:n kalvopäällysteisen tabletin
yhden 9 mg:n kalvopäällysteisen tabletin
kolme 10 mg:n kalvopäällysteistä tablettia

Ponvory 20 mg kalvopäällysteiset tabletit (ylläpito hoitopakkaus)

28 kalvopäällysteisen tabletin pakkaus tai 84 (3 x 28) kalvopäällysteisen tabletin kerrannaispakkaus.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. toukokuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05/2022