

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ponvory 2 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2 mg ponesimod

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 23 mg laktose.

Ponvory 3 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg ponesimod

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 22 mg laktose.

Ponvory 4 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 4 mg ponesimod

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 21 mg laktose.

Ponvory 5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 5 mg ponesimod

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 118 mg laktose.

Ponvory 6 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 6 mg ponesimod

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 117 mg laktose.

Ponvory 7 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 7 mg ponesimod

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 117 mg laktose.

Ponvory 8 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 8 mg ponesimod

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 116 mg laktose.

Ponvory 9 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 9 mg ponesimod

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 115 mg laktose.

Ponvory 10 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg ponesimod

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 114 mg laktose.

Ponvory 20 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg ponesimod

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 104 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Ponvory 2 mg filmdrasjerte tabletter

Hvit, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett med 5 mm diameter med "2" på den ene siden og en bue på den andre siden.

Ponvory 3 mg filmdrasjerte tabletter

Rød, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett med 5 mm diameter med "3" på den ene siden og en bue på den andre siden.

Ponvory 4 mg filmdrasjerte tabletter

Lilla, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett med 5 mm diameter med "4" på den ene siden og en bue på den andre siden.

Ponvory 5 mg filmdrasjerte tabletter

Grønn, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett med 8,6 mm diameter med "5" på den ene siden og en bue og en "A" på den andre siden.

Ponvory 6 mg filmdrasjerte tabletter

Hvit, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett med 8,6 mm diameter med "6" på den ene siden og en bue og en "A" på den andre siden.

Ponvory 7 mg filmdrasjerte tabletter

Rød, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett med 8,6 mm diameter med "7" på den ene siden og en bue og en "A" på den andre siden.

Ponvory 8 mg filmdrasjerte tabletter

Lilla, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett med 8,6 mm diameter med "8" på den ene siden og en bue og en "A" på den andre siden.

Ponvory 9 mg filmdrasjerte tabletter

Brun, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett med 8,6 mm diameter med "9" på den ene siden og en bue og en "A" på den andre siden.

Ponvory 10 mg filmdrasjerte tabletter

Oransje, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett med 8,6 mm diameter med "10" på den ene siden og en bue og en "A" på den andre siden.

Ponvory 20 mg filmdrasjerte tabletter

Gul, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett med 8,6 mm diameter med "20" på den ene siden og en bue og en "A" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Ponvory er indisert til behandling av voksne pasienter med relapserende multippel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske tegn eller bildediagnostiske funn.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes under tilsyn av en lege med erfaring med behandling av multippel sklerose.

Dosering

Behandlingsstart

Behandling skal startes med en 14 dagers startpakning (se pkt. 6.5). Behandlingen starter med én 2 mg tablett oralt én gang daglig på dag 1, og doseøkning fortsetter med titreringsplanen beskrevet i tabell 1.

Tabell 1: Doseitreringsregime

Titreringsdag	Døgndose
Dag 1 og 2	2 mg
Dag 3 og 4	3 mg

Dag 5 og 6	4 mg
Dag 7	5 mg
Dag 8	6 mg
Dag 9	7 mg
Dag 10	8 mg
Dag 11	9 mg
Dag 12, 13 og 14	10 mg

Hvis dosetitreringen avbrytes, skal instruksjonene for glemt dose følges (se også pkt. 4.2, "Gjenopptakelse av behandling etter behandlingsavbrudd i dosetitrerings- eller vedlikeholdsperioden").

Vedlikeholdsdose

Etter fullført dosetitrering (se også pkt. 4.2, Behandlingsstart) er den anbefalte vedlikeholdsdosen av Ponvory én 20 mg tablett tatt oralt én gang daglig.

Gjenopptakelse av behandling etter behandlingsavbrudd under dosetitrering eller i vedlikeholdsperioden:

- dersom færre enn 4 påfølgende doser glemmes, gjenopptas behandlingen med første glemte dose.
- dersom 4 eller flere påfølgende doser glemmes, startes behandlingen på nytt fra titeringsregimets dag 1 (2 mg) (ny startpakning).

Det anbefales samme førstedosemonitorering som ved behandlingsstart når 4 eller flere påfølgende doser av ponesimod glemmes i titerings- eller vedlikeholdsperioden.

Spesielle populasjoner

Eldre populasjon

Kliniske studier av ponesimod inkluderte ikke pasienter som var 65 år eller eldre. Ponesimod skal foreskrives med forsiktighet hos pasienter som er 65 år eller eldre på grunn av manglende data på sikkerhet og effekt.

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på kliniske farmakologistudier er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med mild til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse A) (se pkt. 5.2).

Ponvory er kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh-klasse B og C) (se pkt. 4.3, 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Ponvory hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Ponesimod skal administreres oralt én gang daglig. Ponesimod kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Immunsvikttilstand (se pkt. 4.4).

- Pasienter som de siste 6 månedene har hatt hjerteinfarkt, ustabil angina, slag, transitorisk iskemisk anfall (TIA), dekompensert hjertesvikt med sykehusinnleggelse eller hjertesvikt av NYHA (New York Heart Association)-klasse III eller IV.
- Pasienter med Mobitz type II andregrads atrioventrikulær (AV)-blokk, tredjegrads AV-blokk eller syk sinussyndrom, med mindre pasienten har en fungerende pacemaker (se pkt. 4.4).
- Alvorlige aktive infeksjoner, aktive kroniske infeksjoner.
- Aktiv kreft.
- Moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh-klasse B og C).
- Under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bradyarytmi

Oppstart av behandling med ponesimod

Før behandlingsstart med ponesimod skal det tas et elektrokardiogram (EKG) hos alle pasienter for å fastslå om det foreligger underliggende ledningsforstyrrelser. Hos pasienter med visse underliggende tilstander er førstedosemonitorering anbefalt (se nedenfor).

Oppstart av ponesimodbehandling kan medføre en forbigående pulsreduksjon og forsinket AV-overledning (se pkt. 4.8 og 5.1), og det skal derfor brukes en opptitreringsplan for å nå vedlikeholdsdosen av ponesimod (20 mg) (se pkt. 4.2).

Etter første dose med ponesimod starter pulsreduksjonen vanligvis innen en time og når nadir (laveste verdi) innen 2-4 timer. Pulsen normaliseres vanligvis til baselinenivå 4-5 timer etter administrasjon. Gjennomsnittlig pulsreduksjon på doseringsdag 1 (2 mg) var 6 slag i minuttet. Ved opptitrering etter dag 1 er pulsreduksjonen mindre uttalt, uten ytterligere observerte pulsreduksjoner etter dosering senere enn dag 3.

Forsiktighet skal utvises ved oppstart med ponesimod hos pasienter som får behandling med en betablokker, på grunn av de additive effektene på pulsreduksjon. Det kan være nødvendig med midlertidig avbrudd i behandling med betablokker før oppstart med ponesimod (se avsnittet nedenfor og pkt. 4.5).

Hos pasienter som får en stabil dose av en betablokker skal hvilepulsene vurderes før oppstart av ponesimodbehandling. Hvis hvilepulsene er over 55 slag i minuttet ved kronisk behandling med betablokker, kan ponesimod introduseres. Hvis hvilepulsene er mindre enn eller lik 55 slag i minuttet, bør behandling med betablokker avbrytes til baselinepulsene er over 55 slag i minuttet. Behandling med ponesimod kan så startes og behandling med en betablokker kan gjenopptas etter at ponesimod er opptitrert til vedlikeholdsdosen (se pkt. 4.5). Behandling med betablokker kan startes hos pasienter som får stabile doser med ponesimod.

Førstedosemonitorering hos pasienter med visse underliggende hjertetilstander

Fordi oppstart av ponesimodbehandling kan medføre en pulsreduksjon, anbefales 4 timers førstedosemonitorering hos pasienter med sinusbradykardi (puls under 55 slag i minuttet), første- eller andregrads [Mobitz type I] AV-blokk, eller en anamnese med hjerteinfarkt eller hjertesvikt mer enn 6 måneder før behandlingsstart og i stabil tilstand (se pkt. 5.1).

Første dose av ponesimod skal administreres i omgivelser med tilgjengelige ressurser for riktig håndtering av symptomatisk bradykardi. Pasienter skal monitoreres i 4 timer etter første dose for tegn og symptomer på bradykardi, med puls- og blodtrykksmåling minst én gang i timen. Det skal tas EKG hos disse pasientene på slutten av observasjonsperioden på 4 timer.

Ytterligere monitorering etter 4 timer er anbefalt hvis noen av følgende avvik foreligger (selv uten symptomer), og monitorering skal fortsettes til avviket opphører:

- puls 4 timer etter dosering er under 45 slag i minuttet

- puls 4 timer etter dosering er på den laveste verdien etter dosering, noe som indikerer at maksimal farmakodynamisk effekt på hjertet muligens ikke er nådd
- EKG 4 timer etter dosering viser ny forekomst av AV-blokk av andregrad eller høyere

Hvis symptomatisk bradykardi, bradyarytmi eller ledningsrelaterte symptomer oppstår etter dosering, eller hvis EKG 4 timer etter dosering viser ny forekomst av AV-blokk av andregrad eller høyere eller QTc over eller lik 500 msek, skal egnede tiltak iverksettes, kontinuerlig EKG-overvåkning startes og monitorering fortsettes til symptomene har opphørt dersom det ikke er behov for farmakologisk behandling. Ved behov for farmakologisk behandling fortsettes monitorering over natten, og 4 timers monitorering gjentas etter andre dose.

Kardiolog skal konsulteres før oppstart med ponesimod hos følgende pasienter for å fastslå samlet nytte-risiko og best egnet monitoreringsstrategi

- Pasienter med signifikant QT-forlengelse (QTc over 500 msek) eller som allerede behandles med QT-forlengende legemidler med kjente arytmogene egenskaper (risiko for torsades de pointes)
- Pasienter med atrieflutter/-flimmer eller arytmier som behandles med antiarytmika i klasse Ia (f.eks. kinidin, prokainamid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol) (se pkt. 4.5)
- Pasienter med ustabil iskemisk hjertesykdom, dekompensert hjertesvikt mer enn 6 måneder før behandlingsstart, anamnese med hjertestans, cerebrovaskulær sykdom (TIA, slag mer enn 6 måneder før behandlingsstart) eller ukontrollert hypertensjon. Siden signifikant bradykardi kan tolereres dårligere hos disse pasientene er behandling ikke anbefalt
- Pasienter med en anamnese med Mobitz type II andregrads AV-blokk eller AV-blokk av høyere grad, syk sinussyndrom eller sinoatriell hjerteblokk (se pkt. 4.3)
- Pasienter med en anamnese med tilbakevendende synkope eller symptomatisk bradykardi
- Pasienter som samtidig behandles med legemidler som reduserer pulsen (f.eks. betablokkere, ikke-dihydropyridin kalsiumantagonister - diltiazem og verapamil, eller andre legemidler som kan redusere pulsen, slik som digoksin) (se ovenfor og pkt. 4.5). Vurder mulig behov for å bytte til ikke-pulssenkende legemidler. Samtidig bruk av slike legemidler under oppstart med ponesimod kan være forbundet med alvorlig bradykardi og hjerteblokk.

Infeksjoner

Risiko for infeksjoner

Ponesimod gir en doseavhengig reduksjon i antall perifere lymfocytter til 30-40 % av baselineverdier på grunn av reversibel opphopning av lymfocytter i lymfatisk vev. Ponesimod kan derfor øke risikoen for infeksjoner (se pkt. 4.8). Livstruende og sjeldne fatale infeksjoner er rapportert i forbindelse med sfinfosin 1-fosfat (S1P)-reseptormodulatorer.

Før oppstart av behandling med ponesimod skal resultater fra en nylig fullstendig blodcelletelling med differensialtelling (inkludert lymfocyttall) (dvs. siste 6 måneder eller etter seponering av tidligere behandling) vurderes. Vurdering av fullstendig blodcelletelling anbefales også regelmessig under behandling. Absolutt lymfocyttall $< 0,2 \times 10^9/l$, hvis bekreftet, skal medføre avbrudd av ponesimodbehandling til nivået er $> 0,8 \times 10^9/l$, hvor det kan vurderes å gjenoppta ponesimodbehandling.

Oppstart av behandling med ponesimod hos pasienter med alvorlig aktiv infeksjon skal utsettes til dette opphører.

Effektive diagnostiske og terapeutiske strategier skal brukes hos pasienter med symptomer på infeksjon under behandling. Det bør vurderes å utsette behandling med ponesimod dersom en pasient får en alvorlig infeksjon.

I de kliniske studiene ble farmakodynamiske effekter, slik som redusert antall perifere lymfocytter, normalisert innen 1 uke etter seponering av ponesimod. I OPTIMUM-studien ble antall perifere lymfocytter normalisert innen 2 uker etter seponering av ponesimod, som var det første tidspunktet

som ble evaluert. Overvåkning for tegn og symptomer på infeksjon skal fortsettes i 1-2 uker etter seponering av ponesimod (se nedenfor og pkt. 4.8).

Herpesvirusinfeksjoner

Tilfeller av herpesvirusinfeksjon er rapportert i de kliniske studiene av ponesimod (se pkt. 4.8).

Pasienter uten en anamnese med varicella (vannkopper) bekreftet av helsepersonell eller uten dokumentasjon på fullført vaksinasjon mot varicella-zoster-virus (VZV) bør testes for antistoffer mot VZV før behandlingsstart. Hos antistoffnegative pasienter anbefales det å fullføre vaksinasjon med varicellavaksine før oppstart av behandling med ponesimod. Behandling med ponesimod bør utsettes til 4 uker etter vaksinasjon for å la vaksinasjonen få full effekt. Se avsnittet Vaksinasjoner nedenfor.

Kryptokokkinfeksjoner

Tilfeller av fatal kryptokokkmeningitt (CM) og disseminerte kryptokokkinfeksjoner er rapportert med andre S1P-reseptormodulatorer. Ingen tilfeller av CM er rapportert hos ponesimodbehandlede pasienter i de kliniske studiene. Leger skal være oppmerksomme på kliniske symptomer eller tegn på CM. Pasienter med symptomer eller tegn forenlige med en kryptokokkinfeksjon bør gjennomgå umiddelbar diagnostisk evaluering og behandling. Ponesimodbehandling bør utsettes til en kryptokokkinfeksjon er utelukket. Hvis CM diagnostiseres skal egnet behandling iverksettes.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er en opportunistisk virusinfeksjon i hjernen forårsaket av JC-viruset (JCV) som vanligvis kun forekommer hos pasienter som er immunkompromitterte, og som vanligvis medfører dødsfall eller alvorlig funksjonshemming. Typiske symptomer forbundet med PML er varierte, forverres over dager til uker og omfatter progressiv svakhet på den ene siden av kroppen eller klossete bevegelser av lemmer, synsforstyrrelser og endringer i tankevirksomhet, hukommelse og orienteringsevne som medfører forvirring og personlighetsforandringer.

Ingen tilfeller av PML er rapportert hos ponesimodbehandlede pasienter i de kliniske studiene, men PML er rapportert hos pasienter behandlet med en S1P-reseptormodulator og andre multipl sklerose (MS)-behandlinger og har vært forbundet med visse risikofaktorer (f.eks. immunkompromitterte pasienter, polyfarmasi med immunsuppressiver). Leger skal være oppmerksomme på kliniske symptomer eller MR (magnetisk resonans)-funnsom kan indikere PML. MR-funn kan forekomme før kliniske tegn eller symptomer. Ved mistanke om PML skal behandling med ponesimod utsettes til PML er utelukket. Hvis det bekreftes skal behandling med ponesimod seponeres.

Tidligere og samtidige antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsuppressive behandlinger

Hos pasienter som får antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsuppressive behandlinger (inkludert kortikosteroider), eller som tidligere har brukt slike legemidler, bør mulige utilsiktede additive effekter på immunsystemet vurderes før oppstart av behandling med ponesimod (se pkt. 4.5).

Ved bytte fra legemidler med langvarige effekter på immunsystemet skal det tas hensyn til disse legemidlenes halveringstid og virkningsmekanisme for å unngå utilsiktede additive effekter på immunsystemet og samtidig å minimere risikoen for sykdomsreakivering, ved oppstart av ponesimod.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske modeller indikerer normalisering av lymfocytall hos > 90 % av friske forsøkspersoner innen 1 uke etter avsluttet ponesimodbehandling (se pkt. 5.1). I de kliniske studiene ble farmakodynamiske effekter, slik som redusert antall perifere lymfocytter, normalisert innen 1 uke etter siste dose.

Bruk av immunsuppressiver kan medføre en additiv effekt på immunsystemet, og forsiktighet skal derfor utvises i opptil 1 uke etter siste dose med ponesimod (se pkt. 4.5).

Vaksinasjoner

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data på effekt og sikkerhet av vaksinasjoner hos pasienter som tar ponesimod. Vaksinasjoner kan være mindre effektive hvis de administreres under ponesimodbehandling.

Unngå bruk av levende svekkede vaksiner mens pasienter tar ponesimod. Dersom bruk av immunisering med levende svekket vaksine er nødvendig, skal ponesimodbehandling settes på pause fra 1 uke før til 4 uker etter en planlagt vaksinasjon (se pkt. 4.5).

Makulaødem

Ponesimod øker risikoen for makulaødem (se pkt. 4.8). En oftalmisk evaluering av fundus, inkludert makula, er anbefalt hos alle pasienter før behandlingsstart og bør gjentas hvis en pasient rapporterer en synsforandring under pågående ponesimodbehandling.

I de kliniske studiene hos pasienter med alle doser av ponesimod, var forekomsten av makulaødem 0,7 %, og mesteparten av pasientene hadde underliggende risikofaktorer eller samtidige sykdommer. De fleste tilfellene oppsto de første 6 behandlingsmånedene.

Ponesimodbehandling skal ikke startes hos pasienter med makulaødem før dette har opphørt.

Fortsatt ponesimodbehandling hos pasienter med makulaødem har ikke blitt evaluert. Pasienter med synssymptomer på makulaødem skal evalueres og, hvis dette bekreftes, skal behandling med ponesimod seponeres. En beslutning om gjenopptatt behandling med ponesimod etter opphør av tilstanden skal ta hensyn til mulig nytte-risiko for den enkelte pasient.

Makulaødem hos pasienter med en anamnese med uveitt eller diabetes mellitus

Pasienter med en anamnese med uveitt og pasienter med diabetes mellitus har økt risiko for makulaødem under behandling med S1P-reseptormodulatorer. Disse pasientene bør derfor ha regelmessige undersøkelser av fundus, inkludert makula, før behandlingsstart med ponesimod og oppfølgingsundersøkelser under behandling.

Luftveiseeffekter

Det ble observert doseavhengige reduksjoner i forsert ekspiratorisk volum over 1 sekund (FEV₁) og reduksjoner i lungenes diffusjonskapasitet for karbonmonoksid (DL_{CO}) hos ponesimodbehandlede pasienter, som hovedsakelig forekom den første måneden etter behandlingsstart (se pkt. 4.8). Luftveissymptomer forbundet med ponesimodbehandling kan reverseres ved administrasjon av en korttidsvirkende beta₂-agonist.

Ponesimod skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig luftveissykdom, lungefibrose og kronisk obstruktiv lungesykdom. Spirometrieevaluering av respirasjonsfunksjon skal foretas under behandling med ponesimod hvis klinisk indisert.

Leverskade

Økninger i transaminaser kan forekomme hos ponesimodbehandlede pasienter (se pkt. 4.8). Nylige (dvs. fra siste 6 måneder) transaminase- og bilirubinnivåer skal vurderes før oppstart av ponesimodbehandling.

Pasienter som får symptomer som indikerer nedsatt leverfunksjon, slik som uforklarlig kvalme, oppkast, abdominalsmerter, fatigue, anoreksi, utslett med eosinofili eller gulsott og/eller mørk urin under behandling, skal overvåkes for levertoksisitet. Ponesimod skal seponeres hvis signifikant leverskade bekreftes (for eksempel ALAT over 3 ganger øvre normalgrense og totalbilirubin over 2 ganger øvre normalgrense).

Selv om det ikke foreligger data som kan fastslå at pasienter med underliggende leversykdom har økt risiko for forhøyede leverfunksjonsverdier ved bruk av ponesimod, skal det utvises forsiktighet ved bruk av ponesimod hos pasienter med en anamnese med signifikant leversykdom (se pkt. 4.2).

Økt blodtrykk

En mild, reversibel blodtrykksøkning (gjennomsnittlig endring under 3 mmHg) ble observert hos pasienter behandlet med ponesimod (se pkt. 4.8). Blodtrykket bør sjekkes regelmessig under behandling med ponesimod og behandles ved behov.

Hudsvulster

Da det er en mulig risiko for hudkreft (se pkt. 4.8), skal pasienter som behandles med ponesimod advares mot ubeskyttet eksponering for sollys. Disse pasientene bør ikke få samtidig fototerapi med UV-B-stråling eller PUVA-fotokjemoterapi.

Kvinner i fertil alder

Basert på dyrestudier kan ponesimod medføre fosterskade. På grunn av risikoen for fosteret er ponesimod kontraindisert under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.3 og 4.6). Før behandlingsstart hos kvinner i fertil alder skal det foreligge en negativ graviditetstest (se pkt. 4.6). Fordi det tar ca. 1 uke før ponesimod er eliminert fra kroppen, skal kvinner i fertil alder bruke sikker prevensjon for å unngå graviditet under og i 1 uke etter avsluttet ponesimodbehandling.

Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom

Sjeldne tilfeller av posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) er rapportert hos pasienter som fikk en S1P-reseptormodulator. Slike hendelser har ikke blitt rapportert hos ponesimodbehandlede pasienter i de kliniske studiene. Dersom en pasient som behandles med ponesimod skulle få uventede nevrologiske eller psykiatriske symptomer/tegn (f.eks. kognitiv svikt, adferdsendringer, kortikale synsforstyrrelser eller andre nevrologiske, kortikale symptomer/tegn), tegn/symptomer som indikerer økt intrakranielt trykk eller akselerert nevrologisk svekkelse, skal legen umiddelbart foreta en komplett fysisk og nevrologisk undersøkelse og vurdere å ta MR. Symptomer på PRES er vanligvis reversible, men kan utvikles til iskemisk slag eller hjerneblødning. Forsinket diagnostisering og behandling kan medføre permanent nevrologisk sekvele. Ved mistanke om PRES skal ponesimod seponeres.

Tilbakevendende sykdomsaktivitet etter seponering av ponesimod

Alvorlig sykdomsforverring, inkludert tilbakevendende sykdom, er rapportert i sjeldne tilfeller etter seponering av en S1P-reseptormodulator. Muligheten for alvorlig sykdomsforverring bør overveies etter seponering av ponesimodbehandling. Pasienter skal observeres for en alvorlig forverring eller tilbakevendende høy sykdomsaktivitet etter seponering av ponesimod, og egnet behandling skal iverksettes ved behov (se ovenfor).

Hjelpestoffer

Laktose

Ponvory inneholder laktose (se pkt. 2). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsuppressive behandlinger

Ponesimod har ikke blitt undersøkt i kombinasjon med antineoplastiske, immunmodulerende eller immunsuppressive behandlinger. Det skal utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon på grunn av risikoen for additive effekter på immunsystemet under slik behandling og i ukene etter administrasjon (se pkt. 4.4).

Antiarytmika, QT-forlengende legemidler, legemidler som kan redusere pulsen

Ponesimod har ikke blitt undersøkt hos pasienter som tar QT-forlengende legemidler (se pkt. 4.4).

Betablokkere

Den negative kronotrope effekten av samtidig bruk av ponesimod og propranolol ble evaluert i en dedikert farmakodynamisk sikkerhetsstudie. Tillegg av ponesimod til propranolol ved steady state har en additiv pulseffekt.

I en legemiddelinteraksjonsstudie ble opptitreringsregimet med ponesimod (se pkt. 4.2) administrert til forsøkspersoner som fikk propranolol (80 mg) én gang daglig ved steady-state. Sammenlignet med ponesimod alene ga kombinasjonen med propranolol etter første dose med ponesimod (2 mg) en reduksjon i gjennomsnittspuls på 12,4 slag i minuttet (90 % KI: -15,6 til -9,1) og etter første dose av ponesimod etter opptitrering (20 mg) en reduksjon i gjennomsnittspuls på 7,4 slag i minuttet (90 % KI: -10,9 til -3,9). Ingen signifikante endringer i farmakokinetikken til ponesimod eller propranolol ble observert.

Vaksiner

Vaksinasjoner kan være mindre effektive hvis de administreres under ponesimodbehandling og opptil 1 uke etter seponering (se pkt. 4.4).

Bruk av levende svekkede vaksiner kan innebære en infeksjonsrisiko og bør derfor unngås under ponesimodbehandling og opptil 1 uke etter seponering av ponesimod (se pkt. 4.4).

Effekt av andre legemidler på ponesimod

Det er lite sannsynlig at legemidler som er hemmere av viktige CYP- eller UGT-enzymmer påvirker farmakokinetikken til ponesimod (se pkt. 5.2).

Samtidig bruk av ponesimod og sterke indukere av flere av ponesimods metabolismeveier (se pkt. 5.2) kan redusere den systemiske eksponeringen av ponesimod. Det er uklart hvorvidt denne reduksjonen er av klinisk relevans.

Ponesimod er ikke et substrat for transportproteinene P-gp, BCRP, OATP1B1 eller OATP1B3. Det er lite sannsynlig at legemidler som er hemmere av disse transportproteinene påvirker farmakokinetikken til ponesimod.

Effekt av ponesimod på andre legemidler

Det er lite sannsynlig at ponesimod og dets metabolitter har klinisk relevant legemiddelinteraksjonspotentiale for CYP- eller UGT-enzymmer eller transportproteiner (se pkt. 5.2).

Orale prevensjonsmidler

Samtidig bruk av ponesimod og et oralt hormonelt prevensjonsmiddel (som inneholder 1 mg noretisteron/noretindron og 35 mikrog etinyløtradiol) viste ingen klinisk relevant farmakokinetisk

interaksjon med ponesimod. Samtidig bruk av ponesimod forventes derfor ikke å redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler. Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med orale prevensjonsmidler som inneholder andre progestagener, men det forventes ingen effekt av ponesimod på eksponeringen av disse.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos kvinner

Ponvory er kontraindisert hos kvinner i fertil alder som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.3). Før oppstart av behandling med Ponvory hos kvinner i fertil alder skal det foreligge en negativ graviditetstest, og kvinner skal informeres om muligheten for en alvorlig risiko for fosteret og behovet for sikker prevensjon under behandling med ponesimod. Fordi det tar ca. 1 uke før ponesimod er eliminert fra kroppen etter avsluttet behandling kan den mulige risikoen for fosteret vedvare, og kvinner må bruke sikker prevensjon i denne perioden (se pkt. 4.4).

Spesifikke tiltak finnes også i sjekklisten for helsepersonell. Disse tiltakene må implementeres før ponesimod foreskrives til kvinnelige pasienter og under behandling.

Ved seponering av ponesimodbehandling for planlegging av graviditet bør muligheten for tilbakevendende sykdomsaktivitet overveies (se pkt. 4.4).

Graviditet

Ponvory er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Selv om det ikke foreligger data på bruk av ponesimod hos gravide kvinner har dyrestudier vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Hvis en kvinne blir gravid under behandling skal ponesimod seponeres umiddelbart. Det skal gis medisinsk informasjon om risikoen for skadelige effekter på fosteret forbundet med behandling (se pkt. 5.3), og det skal foretas oppfølgingsundersøkelser.

Basert på klinisk erfaring hos pasienter som fikk en annen S1P-reseptormodulator, er bruk forbundet med en økt risiko for store medfødte misdannelser.

Amming

Det er ukjent om ponesimod eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En studie av diegivende rotter har indikert at ponesimod skilles ut i melk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Ponvory skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Effekten av ponesimod på fertilitet hos mennesker har ikke blitt evaluert. Data fra prekliniske studier indikerer ikke at ponesimod vil være forbundet med en økt risiko for redusert fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ponvory har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene er nasofaryngitt (19,7 %), økt alaninaminotransferase (17,9 %) og øvre luftveisinfeksjon (11 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert med ponesimod i kontrollerte kliniske studier og ikke-kontrollerte forlengelsesstudier er rangert etter frekvens, med de hyppigste bivirkningene først. Frekvenser ble definert ved bruk av følgende kriterier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Bivirkningstabell

Organklasser (SOC)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon	urinveisinfeksjon, bronkitt, influensa, rhinitt, luftveisinfeksjon, viral luftveisinfeksjon, faryngitt, sinusitt, virusinfeksjon, herpes zoster, laryngitt, pneumoni	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		lymfopeni, redusert lymfocytall	
Psykiatriske lidelser		depresjon, insomni, angst	
Nevrologiske sykdommer		svimmelhet, hypoestesi, somnolens, migrene, krampeanfall	
Øyesykdommer		makulaødem	
Sykdommer i øre og labyrint		vertigo	
Hjertesykdommer			bradykardi
Karsykdommer		hypertensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		dyspné, hoste	
Gastrointestinale sykdommer		dyspepsi	munntørrhet
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		ryggsmerter, artralgi, smerter i ekstremiteter, ligamentforstuing	hevelse i ledd
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		fatigue, pyreksi, perifert ødem, ubehag i brystet	
Undersøkelser	økt alaninaminotransferase	økt aspartataminotransferase, hyperkolesterolemi, økt leverenzym, økt C-reaktivt protein, økte transaminaser, økt blodkolesterol	hyperkalemi

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bradyarytmi

I fase 3-studien OPTIMUM (se pkt. 5.1) forekom bradykardi ved behandlingsstart (sinusbradykardi/puls under 50 slag i minuttet på EKG på dag 1) hos 5,8 % av ponesimodbehandlede pasienter sammenlignet med 1,6 % av pasienter som fikk teriflunomid 14 mg. Pasienter som fikk bradykardi var vanligvis asymptomatiske. Bradykardi opphørte hos alle pasienter uten intervensjon og krevde ikke seponering av ponesimodbehandling. På dag 1 hadde 3 pasienter behandlet med ponesimod asymptomatisk puls under eller lik 40 slag i minuttet etter dosering, og alle 3 pasientene hadde baselinepuls under 55 slag i minuttet.

Oppstart av ponesimodbehandling har vært forbundet med en forbigående forsinket AV-overledning som følger et tidsmessig mønster tilsvarende pulsreduksjonen som ble observert under dosetitrering. Den forsinkede AV-overledningen manifesteres som førstegrads AV-blokk (forlenget PR-intervall på EKG), som forekom hos 3,4 % av ponesimodbehandlede pasienter og hos 1,2 % av pasienter som fikk teriflunomid 14 mg i OPTIMUM-studien. Ingen andregrads AV-blokk, Mobitz type I (Wenckebach), ble observert i OPTIMUM. Ledningsforstyrrelsene var vanligvis forbigående, asymptomatiske, opphørte innen 24 timer, opphørte uten intervensjon og krevde ikke seponering av ponesimod.

Infeksjoner

I fase 3-studien OPTIMUM (se pkt. 5.1) var samlet forekomst av infeksjoner sammenlignbar hos ponesimodbehandlede pasienter og de som fikk teriflunomid 14 mg (54,2 % mot 52,1 %). Nasofaryngitt og virusinfeksjoner var mer vanlige hos ponesimodbehandlede pasienter. Alvorlige eller kraftige infeksjoner forekom hos 1,6 % av ponesimodbehandlede pasienter sammenlignet med 0,9 % av pasienter som fikk teriflunomid 14 mg.

I OPTIMUM var forekomsten av herpesinfeksjoner ikke forskjellig hos ponesimodbehandlede pasienter og de som fikk teriflunomid 14 mg (4,8 %).

Reduksjon i antall blodlymfocytter

I OPTIMUM fikk 3,2 % av ponesimodbehandlede pasienter, sammenlignet med ingen av pasientene som fikk teriflunomid 14 mg, et lymfocytaltall under $0,2 \times 10^9/l$ med verdier som vanligvis ble normalisert til over $0,2 \times 10^9/l$ under fortsatt behandling med ponesimod.

Makulaødem

I OPTIMUM ble makulaødem rapportert hos 1,1 % av ponesimodbehandlede pasienter sammenlignet med ingen av pasientene som fikk teriflunomid 14 mg.

Leverenzymøkning

I OPTIMUM-studien økte ALAT til tre og fem ganger øvre normalgrense hos henholdsvis 17,3 % og 4,6 % av ponesimodbehandlede pasienter, sammenlignet med henholdsvis 8,3 % og 2,5 % av pasientene som fikk teriflunomid 14 mg. ALAT økte til åtte ganger øvre normalgrense hos 0,7 % av ponesimodbehandlede pasienter sammenlignet med 2,1 % hos pasienter som fikk teriflunomid 14 mg. De fleste økningene forekom innen 6 eller 12 måneder etter behandlingsstart. ALAT-nivået ble normalisert etter seponering av ponesimod. De fleste tilfeller av ALAT-økning $\geq 3 \times$ øvre normalgrense opphørte ved fortsatt ponesimodbehandling, og resten av tilfellene opphørte etter seponering av behandlingen. I kliniske studier ble ponesimod seponert hvis økningen oversteg 3 ganger økning og pasienten hadde symptomer relatert til nedsatt leverfunksjon.

Luftveiseeffekter

Doseavhengige reduksjoner i forsert ekspiratorisk volum over 1 sekund (FEV₁) ble observert hos pasienter behandlet med ponesimod (se pkt. 4.4). I OPTIMUM hadde en høyere andel ponesimodbehandlede pasienter (19,4 %) en reduksjon på mer enn 20 % fra baseline i prosent forventet FEV₁ sammenlignet med 10,6 % av pasienter som fikk teriflunomid 14 mg. Reduksjonen fra baseline i prosent forventet FEV₁ etter 2 år var 8,3 % hos ponesimodbehandlede pasienter sammenlignet med 4,4 % hos pasienter som fikk teriflunomid 14 mg. Endringen i FEV₁ og DL_{co} synes å være delvis reversibel etter seponering av behandlingen. I OPTIMUM-studien seponerte

7 pasienter ponesimod på grunn av lungebivirkninger (dyspné). Ponesimod har blitt undersøkt hos MS-pasienter med mild til moderat astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom. Endringen i FEV₁ var lik i denne undergruppen sammenlignet med undergruppen av pasienter uten lungesykdom ved baseline.

Økt blodtrykk

I OPTIMUM hadde ponesimodbehandlede pasienter en gjennomsnittlig økning på 2,9 mmHg i systolisk blodtrykk og 2,8 mmHg i diastolisk blodtrykk sammenlignet med henholdsvis 2,8 mmHg og 3,1 mmHg hos pasienter som fikk teriflunomid 14 mg. En økning i blodtrykk med ponesimod ble først påvist ca. 1 måned etter behandlingsstart og vedvarte ved fortsatt behandling. Blodtrykksverdiene etter seponering av ponesimod indikerte reversibilitet. Hypertensjon ble rapportert som en bivirkning hos 10,1 % av ponesimodbehandlede pasienter og hos 9,0 % av pasienter som fikk teriflunomid 14 mg.

Hudsvulster

I OPTIMUM ble ett tilfelle av malignt melanom og to tilfeller av basalcellekarsinom (0,4 %) rapportert hos ponesimodbehandlede pasienter sammenlignet med ett tilfelle av basalcellekarsinom (0,2 %) hos pasienter som fikk teriflunomid 14 mg. En økt risiko for hudkreft er rapportert i forbindelse med en annen S1P-reseptormodulator.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Hos pasienter med overdosering av ponesimod, spesielt når behandling startes/gjenopptas, er det viktig å observere for tegn og symptomer på bradykardia samt AV-overledningsblokk, noe som kan omfatte monitorering over natten. Regelmessige puls- og blodtrykksmålinger er nødvendig, og det skal tas EKG (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Behandling

Det er intet spesifikt antidot mot ponesimod. Verken dialyse eller plasmabytte vil gi nødvendig fjerning av ponesimod fra kroppen. Pulsreduksjon induisert av ponesimod kan reverseres med atropin.

Ved en eventuell overdosering skal ponesimod seponeres og generell støttebehandling gis til klinisk toksisitet er redusert eller har opphørt. Det anbefales å kontakte Giftinformasjonen for å få de nyeste anbefalingene for behandling av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, selektive immunsuppressiver, ATC-kode: L04AA50

Virkningsmekanisme

Ponesimod er en svingosin 1-fosfat (S1P)-reseptor 1 modulator. Ponesimod bindes med høy affinitet til S1P-reseptor 1 på lymfocytter.

Ponesimod blokkerer lymfocytters kapasitet til å komme ut av lymfeknuter, noe som reduserer antall lymfocytter i perifert blod. Ponesimods virkningsmekanisme ved multipel sklerose kan omfatte reduksjon av lymfocyttmigrasjon inn i sentralnervesystemet.

Farmakodynamiske effekter

Immunsystemet

Hos friske forsøkspersoner inducerer ponesimod en doseavhengig reduksjon av lymfocyttallet i perifert blod fra og med en enkeltdose på 5 mg, med størst reduksjon observert 6 timer etter dosering, forårsaket av reversibel opphopning av lymfocytter i lymfatisk vev. Etter 7 daglige doser på 20 mg var den største reduksjonen i absolutt gjennomsnittlig lymfocyttall 26 % av baseline (650 celler/mikrol), observert 6 timer etter administrering. Samtlige av undergruppene perifere B-celler [CD19+] og T-celler [CD3+], T-hjelper- [CD3+CD4+] og T-cytotoksiske [CD3+CD8+] celler påvirkes, mens NK-celler ikke påvirkes. T-hjelperceller var mer sensitive for ponesimods effekter enn T-cytotoksiske celler.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske modeller indikerer normalisering av lymfocyttall hos > 90 % av friske forsøkspersoner innen 1 uke etter avsluttet behandling. I de kliniske studiene ble antall perifere lymfocytter normalisert innen 1 uke etter seponering av ponesimod.

I OPTIMUM-studien ble lymfocyttallet normalisert hos 94 % av pasientene og til over $0,8 \times 10^9$ celler/l hos 99 % av pasientene ved første planlagte oppfølgingsbesøk (dag 15) etter seponering av ponesimod.

Puls og hjerterytme

Ponesimod gir en forbigående doseavhengig pulsreduksjon og forsinket AV-overledning ved behandlingsstart (se pkt. 4.4). Pulsreduksjonen flater ut ved doser over eller lik 40 mg, og bradyarytmihendelser (AV-blokk) ble påvist med en høyere insidens under ponesimodbehandling sammenlignet med placebo. Denne effekten starter i løpet av de første timene etter dosering og er maksimal 2-4 timer etter dosering. Pulsen går vanligvis tilbake til verdier som før dosering 4-5 timer etter dosering på dag 1, og effekten avtar ved gjentatt administrering, noe som indikerer toleranse.

Ved den gradvise opptitreringen av ponesimod er pulsreduksjonen mindre uttalt, og ingen andregrads AV-blokk av Mobitz type II eller høyere grad ble observert.

Pulsreduksjon induisert av ponesimod kan reverseres med atropin.

Effekt på QT-/QTc-intervall og hjertets elektrofysiologi

I en omfattende QT-studie av supratherapeutiske doser på 40 mg og 100 mg (henholdsvis 2 ganger og 5 ganger anbefalt vedlikeholdsdose) ponesimod ved steady-state, medførte ponesimodbehandling mild forlengelse av individuelt korrigert QT (QTcI)-intervall, med øvre grense for 90 % tosidig konfidensintervall (KI) på 11,3 ms (40 mg) og 14,0 ms (100 mg). Det var ingen entydig signal om økt insidens av utenforliggende QTcI-verdier i forbindelse med ponesimodbehandling, enten som absoluttverdier eller som endring fra baseline. Basert på sammenhengen mellom konsentrasjon og effekt, forventes ingen klinisk relevant effekt på QTc-intervallet for den terapeutiske dosen 20 mg (se pkt. 4.4).

Lungefunksjon

Doseavhengige reduksjoner i absolutt forsert ekspiratorisk volum over 1 sekund ble observert hos ponesimodbehandlede forsøkspersoner, og disse var større enn hos forsøkspersoner som fikk placebo (se pkt. 4.8).

Klinisk effekt og sikkerhet

Ponesimods effekt ble evaluert i fase 3-studien OPTIMUM, en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe, superioritetsstudie med aktiv kontroll hos pasienter med relapserende MS (RMS) behandlet i 108 uker. Studien inkluderte pasienter med et relapserende MS-forløp fra start

(RRMS eller SPMS med flere påfølgende relapser) og en EDSS (Expanded Disability Status Scale)-skår på 0 til 5,5, som hadde hatt minst en relaps det siste året, eller to relapser siste to årene, eller minst én gadoliniumøkende (Gd+) lesjon på et hjerne-MR siste 6 måneder eller ved baseline.

Pasienter ble randomisert til å få enten ponesimod eller teriflunomid 14 mg én gang daglig, innledet med 14 dagers dosetitrering (se pkt. 4.2). Nevrologiske undersøkelser ble foretatt hver 12. uke samt ved mistanke om relaps. Hjerne-MR ble tatt ved baseline og i uke 60 og 108.

Studiens primære endepunkt var årlig relapsrate (ARR) fra baseline til studieslutt (EOS). Den forhåndsspesifiserte hierarkiske testsekvensen for relaps omfattet det primære endepunktet og de sekundære endepunktene: CUAL (cumulative number of combined unique active lesions, definert som nye Gd+ T1-lesjoner pluss nye eller forstørrede T2-lesjoner [uten dobbelttelling av lesjoner]) fra baseline til uke 108; tid til 12 ukers CDA (confirmed disability accumulation) fra baseline til EOS; og tid til 24 ukers CDA fra baseline til EOS. En 12 ukers CDA ble definert som en økning på minst 1,5 i EDSS for forsøkspersoner med en baseline EDSS-skår på 0, eller en økning på minst 1,0 i EDSS for forsøkspersoner med en baseline EDSS-skår på 1,0 til 5,0 eller en økning på minst 0,5 i EDSS for forsøkspersoner med en baseline EDSS-skår $\geq 5,5$ som ble bekreftet etter 12 uker.

I OPTIMUM ble 1133 pasienter randomisert til enten ponesimod (N = 567) eller teriflunomid 14 mg (N = 566); 86,4 % ponesimodbehandlede pasienter og 87,5 % pasienter behandlet med teriflunomid 14 mg fullførte studien i henhold til protokollen. Demografiske og sykdomsparametre ved baseline var like i behandlingsgruppene. Ved baseline var pasientenes gjennomsnittsalder 37 år (standardavvik 8,74), 97 % var hvite og 65 % var kvinner. Gjennomsnittlig sykdomsvarighet var 7,6 år, gjennomsnittlig antall relaps siste år var 1,3 og gjennomsnittlig EDSS-skår var 2,6; 57 % av pasientene hadde ikke tidligere fått sykdomsmodifiserende behandling (DMT) for MS. Ved baseline hadde 40 % av ponesimodbehandlede pasienter én eller flere Gd+ T1-lesjoner på hjerne-MR (gjennomsnitt 1,9).

Resultater er presentert i tabell 3. Analyse av pasientpopulasjoner med ulike baselinenivåer av sykdomsaktivitet, inkludert aktiv og svært aktiv sykdom, viste at ponesimods effekt på de primære og sekundære endepunktene var tilsvarende som i totalpopulasjonen.

Tabell 3: Effekresultater i OPTIMUM-studien

	Ponesimod 20 mg	Teriflunomid 14 mg
Klinisk endepunkt	N = 567	N = 566
Primært endepunkt		
Gjennomsnittlig årlig relapsrate ^a	0,202	0,290
Relativ ratereduksjon	30,5 % (p = 0,0003)* (95 % CL: 15,2 %, 43,0 %)	
Pasienter med minst en bekreftet relaps	29,3 %	39,4 %
Sekundære endepunkter		
CDA (Confirmed Disability Accumulation) ^b	N = 567	N = 566
Pasienter ^b med 12 ukers CDA	10,8 %	13,2 %
Relativ risikoreduksjon ^c	17 % (p = 0,2939) (95 % CL: -18 %, 42 %)	
Pasienter ^b med 24 ukers CDA	8,7 %	10,5 %
Relativ risikoreduksjon ^c	16 % (p = 0,3720) (95 % CL: -24 %, 43 %)	
MR-endepunkter		
CUAL (Cumulative number of Combined Unique Active Lesions)	N = 539	N = 536

Gjennomsnittlig CUAL-antall per år ^d	1,41	3,16
Relativ reduksjon	56 % (p < 0,0001)* (95 % CLs: 45,8 %, 63,6 %)	

Alle analyser er basert på fullt analysesett (FAS), som omfatter alle randomiserte pasienter. "N" viser til antall pasienter inkludert i hver av endepunktanalysene per behandlingsgruppe.

- ^a Definert som bekreftederelapser per år frem til studieslutt (negativ binomiell regresjonsmodell med stratifiseringsvariabler (EDSS ≤ 3,5 mot EDSS > 3,5, DMT siste 2 år før randomisering [ja/nei]) og antall relapser siste år før inklusjon i studien (<=1, >=2) som kovariater)
- ^b Basert på tid til første 12 ukers/24 ukers CDA-hendelse frem til studieslutt (Kaplan-Meier-estimer i uke 108)
- ^c Definert som tid til 12 ukers/24 ukers CDA fra baseline til studieslutt (stratifisert Cox proporsjonal risikomodell, p-verdi basert på stratifisert log rank-test). To forhåndsplanlagte indirekte sammenligningsmetoder viste begge en entydig klinisk relevant effekt av ponesimod sammenlignet med placebo på tid til første 12 ukers CDA, MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison)-tilnærmingen viste at ponesimod reduserte 12 ukers CDA med 40 % sammenlignet med placebo (risikoforhold: 0,60 [95 % KI: 0,34, 1,05]) og modellbasert metaanalyse (MBMA) viste at ponesimod reduserte risikoen for 12 ukers CDA med 39 % sammenlignet med placebo (risikoforhold: 0,61 [95 % CL: 0,47, 0,80]).
- ^d Definert som nye Gd+ T1-lesjoner pluss nye eller forstørrede T2-lesjoner [uten dobbelttelling av lesjoner] per år fra baseline til uke 108 (negativ binomiell regresjonsmodell med stratifiseringsfaktorer og Gd+ T1-lesjoner (forekomst/fravær) ved baseline som kovariater)
- * Statistisk signifikant i henhold til den forhåndsdefinerte strategien for multipel testing, CL: konfidensgrenser

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ponvory i en eller flere undergrupper av den pediatrikiske populasjonen ved behandling av multipel sklerose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til ponesimod er lik hos friske forsøkspersoner og forsøkspersoner med multipel sklerose. Ponesimods farmakokinetiske profil viste "lav til moderat" interindividuell variasjon, ca. 6 % - 33 %, og en "lav" intraindividuell variasjon, ca. 12 % - 20 %.

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon av ponesimod nås 2-4 timer etter dosering. Absolutt oral biotilgjengelighet av en 10 mg dose er 83,8 %.

Effekt av mat

Mat har ingen klinisk relevant effekt på ponesimods farmakokinetikk, og ponesimod kan derfor tas med eller uten mat.

Distribusjon

Etter intravenøs administrasjon hos friske forsøkspersoner er ponesimods distribusjonsvolum ved steady-state 160 liter.

Ponesimod har høy plasmaproteinbinding (> 99 %) og distribueres hovedsakelig (78,5 %) i plasmafraksjonen av fullblod. Dyrestudier viser at ponesimod lett passerer blod-hjernebarrieren.

Biotransformasjon

Ponesimod metaboliseres i stor grad før utskillelse hos mennesker, men uendret ponesimod var hovedkomponenten i sirkulasjon i plasma. To inaktive sirkulerende metabolitter, M12 og M13, har også blitt identifisert i humant plasma. M13 utgjør ca. 20 % og M12 6 % av total legemiddelrelatert eksponering. Begge metabolitter er inaktive ved S1P-reseptorer ved konsentrasjonene som oppnås ved terapeutiske doser av ponesimod.

In vitro-studier med humane leverpreparater indikerer at metabolisme av ponesimod finner sted via flere separate enzymesystemer, inkludert flere CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A og CYP4F12), UGT (hovedsakelig UGT1A1 og UGT2B7) og ikke-CYP450 oksidative enzymer, uten vesentlig bidrag fra ett enkelt enzym.

In vitro-undersøkelser indikerer at ved den terapeutiske dosen 20 mg én gang daglig, viser ponesimod og M13-metabolitten ingen klinisk relevant legemiddelinteraksjonspotentiale overfor CYP- eller UGT-enzymmer eller transportproteiner.

Eliminasjon

Etter én intravenøs administrasjon er total clearance av ponesimod 3,8 l/time. Halveringstiden i eliminasjonsfasen etter oral administrasjon er ca. 33 timer.

Etter én oral administrasjon av ¹⁴C-ponesimod ble 57 % til 80 % av dosen gjenfunnet i feces (16 % som uendret ponesimod) og 10 % til 18 % i urin (ingen uendret ponesimod).

Linearitet

Etter oral dosering av ponesimod øker C_{max} og AUC omtrent doseproporsjonalt i det undersøkte doseområdet (1-75 mg). Nivået ved steady-state er ca. 2,0 til 2,6 ganger høyere enn etter en enkeltdose og nås etter 4 dagers administrering av vedlikeholdsdosen av ponesimod.

Spesifikke populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos voksne forsøkspersoner med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatininclearance (CrCl) bestemt ved Cockcroft-Gault 30-59 ml/minutt for moderat og < 30 ml/minutt for alvorlig), var det ingen signifikante endringer i ponesimods C_{max} og AUC sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon (CrCl > 90 ml/minutt). Effekten av dialyse på ponesimods farmakokinetikk har ikke blitt undersøkt. På grunn av den høye plasmaproteinbindingen (over 99 %) av ponesimod forventes ikke dialyse å påvirke total og ubundet ponesimodkonsentrasjon, og ingen dosejustering forventes å være nødvendig basert på disse vurderingene.

Nedsatt leverfunksjon

Hos voksne forsøkspersoner uten MS med mild, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh klasse A, B og C, N = 8 for hver kategori) økte ponesimods $AUC_{0-\infty}$ med henholdsvis 1,3, 2,0 og 3,1 ganger sammenlignet med friske forsøkspersoner. Basert på populasjonsfarmakokinetisk vurdering av en større gruppe forsøkspersoner (N = 1245), inkludert 55 forsøkspersoner med MS og mild nedsatt leverfunksjon (klassifisert basert på kriteriene fra National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group), ble det anslått 1,1 ganger økning av ponesimods $AUC_{0-\infty}$ sammenlignet med forsøkspersoner med normal leverfunksjon.

Ponesimod er kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, da risikoen for bivirkninger kan være høyere.

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A).

Alder

Resultatene fra en populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerte at alder (variasjonsbredde: 17 til 65 år) ikke påvirker ponesimods farmakokinetikk signifikant. Ponesimod har ikke blitt undersøkt i populasjonen av eldre (> 65 år).

Kjønn

Kjønn har ingen klinisk signifikant påvirkning på ponesimods farmakokinetikk.

Etnisitet

Ingen klinisk relevante farmakokinetiske forskjeller ble observert mellom japanske og kaukasiske eller mørkhudete av afrikansk opprinnelse og hvite forsøkspersoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det ble observert forbigående adaptiv lungehistiocytose og økt lungevekt hos mus, rotter og hunder etter 4 ukers administrering av ponesimod, men dette var fraværende eller mindre uttalt 13 til 52 uker etter administrering. Høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL, no-observed-adverse-effect level) for lungefunn ble identifisert i 4 ukers toksisitetsstudier hos rotter og hunder og var forbundet med C_{max} - og AUC_{0-24} -verdier tilsvarende eller lavere enn human systemisk eksponering etter anbefalt human dose (RHD) på 20 mg/døgn.

Hos hunder var arterielesjoner observert i hjertet sekundære til hemodynamiske endringer. Det er kjent at hunder er spesielt sensitive for hemodynamiske endringer i hjertet og den relaterte toksisiteten kan være artsspesifikk og ikke prediktiv for en risiko hos mennesker. Sammenlignet med human systemisk eksponering ved RHD på 20 mg/døgn var NOAEL hos hunder 4,3 og 6,2 ganger human systemisk eksponering basert på henholdsvis AUC_{0-24} og C_{max} .

Gentoksisitet og karsinogenitet

Ponesimod viste ingen gentoksisitet *in vitro* og *in vivo*.

Studier av oral karsinogenitet av ponesimod ble utført hos mus og rotter i opptil 2 år. Hos rotter ble ingen neoplastiske lesjoner observert opp til høyeste testede dose, tilsvarende en plasmaeksponering (AUC) av ponesimod som er 18,7 ganger den hos mennesker ved RHD på 20 mg. Hos mus økte ponesimod den kombinerte totale insidensen av hemangiosarkomer og hemangiomer hos alle behandlede hanner og hos hunner som fikk høy dose. Den laveste testede dosen hos hunner tilsvarer høyeste nivå uten observert effekt (NOEL, no-observed-effect-level) for karsinogenese, og AUC_{0-24} er 2,4 ganger human systemisk eksponering ved RHD på 20 mg.

Fertilitet og reproduksjonstoksisitet

Ponesimod hadde ingen effekt på fertilitet hos hann- eller hunnrotter ved en plasmaeksponering (AUC) opptil ca. 18 og 31 ganger (for henholdsvis hanner og hunner) den hos mennesker ved RHD på 20 mg/døgn.

Når ponesimod ble administrert oralt til drektige rotter i organogeneseperioden, ble embryo/føtal overlevelse, vekst og morfologisk utvikling alvorlig hemmet. Teratogene effekter med store skjelett- og viscerale avvik ble også observert. Når ponesimod ble administrert oralt til drektige kaniner i organogeneseperioden, ble en liten økning i post-implantasjonstap og føtale funn (viscerale og i skjelett) registrert. Plasmaeksponeringen (AUC) hos rotter og kaniner ved NOAEL (1 mg/kg/døgn hos begge arter) er lavere enn hos mennesker ved RHD på 20 mg/døgn.

Når ponesimod ble administrert oralt til hunnrotter under drektighet og diegiving, ble det observert redusert overlevelse og økning i kroppsvekt samt forsinket kjønnsmodning hos avkommet ved den høyeste testede dosen. Fertilitet hos F1-hunner ble redusert. AUC_{0-24} ved NOAEL på 10 mg/kg/døgn er 1,2 til 1,5 ganger det hos mennesker ved RHD på 20 mg/døgn. Ponesimod forelå i plasma hos F1-avkom, noe som indikerer eksponering via melk hos avkom som dies.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Krysskarmellosenatrium
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Povidon K30
Silika, kolloidal vannfri
Natriumlaurylsulfat

Tablettdrasjering

Hypromellose 2910
Laktosemonohydrat
Makrogol 3350
Titandioksid
Triacetin

Ponvory 3 mg filmdrasjerte tabletter

Jernoksid rødt (E172)
Jernoksid gult (E172)

Ponvory 4 mg filmdrasjerte tabletter

Jernoksid rødt (E172)
Jernoksid svart (E172)

Ponvory 5 mg filmdrasjerte tabletter

Jernoksid svart (E172)
Jernoksid gult (E172)

Ponvory 7 mg filmdrasjerte tabletter

Jernoksid rødt (E172)
Jernoksid gult (E172)

Ponvory 8 mg filmdrasjerte tabletter

Jernoksid rødt (E172)
Jernoksid svart (E172)

Ponvory 9 mg filmdrasjerte tabletter

Jernoksid rødt (E172)
Jernoksid svart (E172)
Jernoksid gult (E172)

Ponvory 10 mg filmdrasjerte tabletter

Jernoksid rødt (E172)
Jernoksid gult (E172)

Ponvory 20 mg filmdrasjerte tabletter

Jernoksid gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Alu/alu blister med tørremiddel bestående av en laminert kaldformet aluminiumsfilm med integrert tørremiddel og en laminert aluminium gjennomtrykksfilm.

Startpakning

Hver blisterpakning med 14 filmdrasjerte tablett til en 2 ukers behandlingsplan inneholder:

2 filmdrasjerte tablett à 2 mg

2 filmdrasjerte tablett à 3 mg

2 filmdrasjerte tablett à 4 mg

1 filmdrasjert tablett à 5 mg

1 filmdrasjert tablett à 6 mg

1 filmdrasjert tablett à 7 mg

1 filmdrasjert tablett à 8 mg

1 filmdrasjert tablett à 9 mg

3 filmdrasjerte tablett à 10 mg

Ponvory 20 mg filmdrasjerte tablett (vedlikeholdspakning)

Pakning med 28 filmdrasjerte tablett eller flerpakning som inneholder 84 (3 pakninger à 28) filmdrasjerte tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1550/001

EU/1/21/1550/002

EU/1/21/1550/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. mai 2021

10. OPPDATERINGSDATO

07/2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.