

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ponvory 2 mg potahované tablety
Ponvory 3 mg potahované tablety
Ponvory 4 mg potahované tablety
Ponvory 5 mg potahované tablety
Ponvory 6 mg potahované tablety
Ponvory 7 mg potahované tablety
Ponvory 8 mg potahované tablety
Ponvory 9 mg potahované tablety
Ponvory 10 mg potahované tablety
Ponvory 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ponvory 2 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje ponesimodum 2 mg

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 23 mg laktosy.

Ponvory 3 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje ponesimodum 3 mg

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 22 mg laktosy.

Ponvory 4 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje ponesimodum 4 mg

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 21 mg laktosy.

Ponvory 5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje ponesimodum 5 mg

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 118 mg laktosy.

Ponvory 6 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje ponesimodum 6 mg

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 117 mg laktosy.

Ponvory 7 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje ponesimodum 7 mg

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 117 mg laktosy.

Ponvory 8 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje ponesimodum 8 mg

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 116 mg laktosy.

Ponvory 9 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje ponesimodum 9 mg

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 115 mg laktosy.

Ponvory 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje ponesimodum 10 mg

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 114 mg laktosy.

Ponvory 20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje ponesimodum 20 mg

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 104 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Ponvory 2 mg potahované tablety

Bílá, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 5 mm s “2” na jedné straně a obloukem na druhé straně.

Ponvory 3 mg potahované tablety

Červená, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 5 mm s “3” na jedné straně a obloukem na druhé straně.

Ponvory 4 mg potahované tablety

Nachová, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 5 mm s “4” na jedné straně a obloukem na druhé straně.

Ponvory 5 mg potahované tablety

Zelená, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 8,6 mm s “5” na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

Ponvory 6 mg potahované tablety

Bílá, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 8,6 mm s “6” na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

Ponvory 7 mg potahované tablety

Červená, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 8,6 mm s “7” na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

Ponvory 8 mg potahované tablety

Nachová, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 8,6 mm s “8” na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

Ponvory 9 mg potahované tablety

Hnědá, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 8,6 mm s “9” na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

Ponvory 10 mg potahované tablety

Oranžová, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 8,6 mm s “10” na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

Ponvory 20 mg potahované tablety

Žlutá, okrouhlá, bikonvexní potahovaná tableta o průměru 8,6 mm s “20” na jedné straně a obloukem a „A“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ponvory je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RRS) s aktivním onemocněním definovaným klinickými nebo zobrazovacími metodami.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba se má zahájit pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou roztroušené sklerózy.

Dávkování

Zahájení léčby

Léčba musí být zahájena 14denním zahajovacím balením (viz bod 6.5). Léčba začíná jednou 2mg tabletou podanou perorálně jednou denně 1. den a zvyšování dávky postupuje podle titračního schématu uvedeného v tabulce 1.

Tabulka 1: Režim titrace dávky

Titrační den	Denní dávka
1. a 2. den	2 mg
3. a 4. den	3 mg
5. a 6. den	4 mg
7. den	5 mg
8. den	6 mg
9. den	7 mg
10. den	8 mg
11. den	9 mg
12., 13. a 14. den	10 mg

Pokud je titrace dávky přerušena, je nutno postupovat podle pokynů platných pro vynechanou dávku (viz také bod 4.2, "Opětovné zahájení léčby po přerušení léčby během titrace nebo po dosažení udržovací dávky").

Udržovací dávka

Po dokončení titrace dávky (viz také bod 4.2, Zahájení léčby) se doporučuje udržovací dávka přípravku Ponvory jedna 20mg tableta užívaná perorálně jednou denně.

Opětovné zahájení léčby po přerušení léčby během titrace nebo po dosažení udržovací dávky

- pokud se vynechají méně než 4 po sobě jdoucí dávky, léčbu obnovte první vynechanou dávkou.
- pokud se vynechají 4 nebo více po sobě jdoucích dávek, léčbu znovu začněte 1. dnem titračního režimu (2 mg) (nové zahajovací balení).

Pokud se během titračního období nebo období udržovací léčby vynechají 4 nebo více po sobě jdoucích dávek ponesimodu, doporučuje se stejné sledování po první dávce jako při zahajování léčby.

Zvláštní populace

Starší populace

Klinické studie ponesimodu nezahrnovaly pacienty ve věku 65 let a starší. Ponesimod se má předepisovat s opatrností u pacientů ve věku 65 let a starších z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Porucha funkce ledvin

Na základě klinických farmakologických studií není potřebná úprava dávky u pacientů s mírnou až závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída A) není potřebná úprava dávky (viz bod 5.2).

Přípravek Ponvory je u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída B, respektive C) kontraindikován (viz body 4.3, 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ponvory u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Ponesimod se má podávat perorálně jednou denně. Ponesimod lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Imunodeficitní stavy (viz bod 4.4).
- Pacienti, kteří během posledních 6 měsíců prodělali infarkt myokardu, nestabilní anginu pectoris, cévní mozkovou příhodu, tranzitorní ischemickou ataku (TIA), dekompenzované srdeční selhání vyžadující hospitalizaci nebo srdeční selhání třídy III nebo IV podle klasifikace New York Heart Association (NYHA).
- Pacienti, kteří mají atrioventrikulární blokádu druhého stupně Mobitzova typu II, atrioventrikulární (AV) blokádu třetího stupně nebo sick sinus syndrom, pokud pacient nemá funkční kardiostimulátor (viz bod 4.4).
- Závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce.
- Aktivní malignity.
- Středně závažná nebo závažná porucha funkce jater (Child-Pughova třída B, respektive C).
- Během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bradarytmie

Zahájení léčby ponesimodem

Před zahájením léčby ponesimodem se má u všech pacientů natočit elektrokardiogram (EKG), aby se stanovilo, zda u nich nejsou přítomny již existující abnormality vedení vzruchu. U pacientů s určitými již existujícími onemocněními se doporučuje sledování po podání první dávky (viz níže).

Zahájení léčby ponesimodem může vést k přechodnému zpomalení srdeční frekvence (SF) a k prodloužení AV vedení (viz body 4.8 a 5.1), proto se k dosažení udržovací dávky ponesimodu (20 mg) musí použít schéma vzestupné titrace (viz bod 4.2).

Po první dávce ponesimodu se SF obvykle začíná snižovat během hodiny a nejnižší hodnoty dosáhne během 2 - 4 hodin. SF se obvykle vrátí na výchozí hodnoty za 4 - 5 hodin po podání. Střední hodnota poklesu SF 1. den dávkování (2 mg) byla 6 tepů za minutu. Při vzestupné titraci je po 1. dni pokles SF méně výrazný, přičemž po 3. dni se již žádný další pokles SF po podání dávky nepozoruje.

Opatrnosti je třeba při zahájení léčby ponesimodem u pacientů léčených betablokátořem z důvodu aditivních účinků na snížení srdeční frekvence; před zahájením léčby ponesimodem může být potřeba léčbu betablokátořem dočasně přerušit (viz bod níže a bod 4.5).

U pacientů léčených stabilní dávkou betablokátořu se má před zahájením léčby ponesimodem vzít v úvahu klidová SF. Pokud je klidová SF při chronické léčbě betablokátořem vyšší než 55 tepů za minutu, lze zahájit léčbu ponesimodem. Pokud je klidová SF nižší než nebo rovna 55 tepům za minutu, je nutno léčbu betablokátořem přerušit, dokud základní SF nebude vyšší než 55 tepů za minutu. Pak lze zahájit léčbu ponesimodem a léčbu betablokátořem lze obnovit poté, co bude ponesimod vytitřován na cílovou udržovací dávku (viz bod 4.5). Léčbu betablokátořem lze zahájit u pacientů užívajících stabilní dávku ponesimodu.

Monitorování po první dávce u pacientů s určitými již existujícími chorobami srdce

Jelikož zahájení léčby ponesimodem může vést k poklesu SF, doporučuje se 4hodinové monitorování po první dávce u pacientů se sinusovou bradykardií [SF nižší než 55 tepů za minutu (bpm)], AV blokádou prvního nebo druhého stupně [Mobitzův typ I] nebo s infarktem myokardu v anamnéze nebo se srdečním selháním, které se vyskytly více než 6 měsíců před zahájením léčby, a ve stabilizovaném stavu (viz bod 5.1).

První dávku ponesimodu podávejte v zařízení, kde jsou k dispozici prostředky pro řádné zvládnutí symptomatické bradykardie. Pacienty sledujte 4 hodiny po první dávce s ohledem na známky a symptomy bradykardie s měřením pulsu a krevního tlaku minimálně každou hodinu. Natočte EKG u těchto pacientů na konci 4hodinové doby monitorování.

Další monitorování po 4 hodinách se doporučuje, pokud je přítomna některá z následujících abnormalit (i za nepřítomnosti symptomů), v monitorování pokračujte, dokud se abnormalita neupraví:

- SF 4 hodiny po podání dávky je nižší než 45 tepů za minutu
- SF 4 hodiny po podání dávky je nejnižší za dobu od podání dávky, což naznačuje, že dosud nemuselo dojít k maximálnímu farmakodynamickému účinku na srdce
- EKG 4 hodiny po podání dávky vykazuje nový nástup AV blokády druhého nebo vyššího stupně

Pokud se po podání dávky objeví symptomatická bradykardie, bradyarytmie nebo příznaky související s vedením vzruchu nebo pokud EKG 4 hodiny po podání dávky vykazuje nový nástup AV blokády druhého nebo vyššího stupně nebo QTc delší než nebo rovný 500 msec, začněte s příslušnými opatřeními, zahajte kontinuální monitorování EKG a pokud není potřeba farmakologická léčba v monitorování pokračujte, dokud symptomy nevymizí. Pokud je farmakologická léčba potřeba, v monitorování pokračujte přes noc a po druhé dávce zopakujte 4hodinové monitorování.

U následujících pacientů je před zahájením léčby ponesimodem potřebné kardiologické konzilium s cílem určit celkový poměr přínosů a rizik a nejvhodnější monitorovací strategii

- U pacientů s významným prodloužením intervalu QT (QTc delší než 500 msec) nebo u těch, kteří jsou již léčeni přípravky prodlužujícími interval QT se známými arytmogenními vlastnostmi (riziko torsades de pointes)
- U pacientů s flutterem/fibrilací síní nebo arytmiemi léčenými antiarytmiky třídy Ia (např. chinidin, prokainamid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol) (viz bod 4.5)
- U pacientů s nestabilní ischemickou chorobou srdeční, dekompenzovaným srdečním selháním, ke kterému došlo více než 6 měsíců před zahájením léčby, anamnézou srdeční zástavy, cerebrovaskulárním onemocněním (tranzitorní ischemickou atakou (TIA), cévní mozkovou příhodou, ke které došlo více než 6 měsíců před zahájením léčby) a s nekontrolovanou hypertenzí, protože významná bradykardie nemusí být těmito pacienty dobře tolerována, léčba se nedoporučuje
- U pacientů s anamnézou AV blokády druhého stupně Mobitzova typu II nebo s AV blokádou vyššího stupně, sick-sinus syndromu nebo sino-atriálního srdečního bloku (viz bod 4.3)
- U pacientů s recidivující synkopou nebo symptomatickou bradykardií v anamnéze
- U pacientů užívajících současně léky, které snižují srdeční frekvenci (např. betablokátory, nedihydropyridinové blokátory kalciového kanálu - diltiazem a verapamil, a další léčivé přípravky, které mohou snižovat SF, jako je digoxin) (viz výše a bod 4.5), zvažte případný přechod na léčivé přípravky, které SF nesnižují. Současné používání těchto léčivých přípravků během zahájení léčby ponesimodem může být spojeno s těžkou bradykardií a srdeční blokádou.

Infekce

Riziko infekcí

Ponesimod způsobuje na dávce závislý pokles počtu periferních lymfocytů na 30 - 40 % výchozích hodnot v důsledku reverzibilní sekvestrace lymfocytů v lymfoidních tkáních. Ponesimod může proto zvyšovat riziko infekcí (viz bod 4.8). V souvislosti s modulátory receptoru sfingosin-1-fosfátu (S1P) byly hlášeny život ohrožující a vzácné fatální infekce.

Před zahájením léčby ponesimodem se má zkontrolovat nejnovější kompletní krevní obraz (CBC) s diferenciálním rozpočtem leukocytů (včetně počtu lymfocytů) (tj. ne starší 6 měsíců nebo po přerušení předchozí léčby). Hodnocení CBC se také doporučuje provádět pravidelně během léčby. Absolutní počty lymfocytů $< 0,2 \times 10^9/l$, pokud se potvrdí, mají vést k přerušení léčby ponesimodem, dokud jejich hladiny nedosáhnou $> 0,8 \times 10^9/l$, kdy je možné zvážit opětovné zahájení léčby ponesimodem.

Zahájení léčby ponesimodem se má odložit u pacientů se závažnou aktivní infekcí, dokud není vyřešena.

U pacientů, s příznaky infekce během léčby mají být použity účinné diagnostické a léčebné strategie. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, má se zvážit pozastavení léčby ponesimodem.

Ve vývojovém programu byly farmakodynamické účinky, jako je snížení účinků na počet periferních lymfocytů, obnoveny do normálu během 1 týdne po přerušení léčby ponesimodem. Ve studii OPTIMUM byl počet periferních lymfocytů obnoven do normálu během 2 týdnů po přerušení léčby ponesimodem, což byl první hodnocený časový parametr. Ostražitost s ohledem na známky a symptomy infekce má pokračovat 1 až 2 týdny po přerušení léčby ponesimodem (viz níže a bod 4.8).

Herpesvirové infekce

Ve vývojovém programu ponesimodu byly hlášeny případy herpesvirové infekce (viz bod 4.8).

Pacienty bez lékařem potvrzené varicelly v anamnéze nebo bez dokumentace o úplném očkování proti viru varicella zoster (VZV) je třeba před zahájením léčby testovat na protilátky proti VZV. U pacientů

negativních na protilátky se před zahájením léčby ponesimodem doporučuje kompletní očkování vakcínou proti varicelle. Léčba ponesimodem se má po vakcinaci odložit o 4 týdny, aby se umožnil úplný rozvoj účinku očkování. Viz část Očkování níže.

Kryptokokové infekce

Případy fatální kryptokokové meningitidy (CM) a diseminovaných kryptokokových infekcí byly hlášeny u jiných modulátorů receptoru SIP. Žádné případy CM nebyly hlášeny u pacientů léčených ponesimodem ve vývojovém programu. Lékaři mají být ostražití ohledně klinických příznaků nebo známek CM. Pacienti se symptomy nebo známkami odpovídajícími kryptokokové infekci mají být rychle diagnostikováni a léčeni. Léčba ponesimodem se má přerušit, dokud se kryptokoková infekce nevyloučí. Pokud se CM diagnostikuje, má se zahájit příslušná léčba.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) je oportunní virová infekce mozku vyvolaná John-Cunningham virem (JCV), který se obvykle vyskytuje pouze u pacientů, kteří jsou imunokompromitováni a která obvykle vede k úmrtí nebo závažné invaliditě. Typické příznaky spojené s PML jsou rozličné, rozvíjejí se během dní až týdnů, a zahrnují progredující slabost na jedné straně těla nebo neobratnost končetin, poruchy vidění a změny myšlení, paměti a orientace, což může vést ke zmatenosti a změnám osobnosti.

Žádné případy PML nebyly hlášeny ve vývojovém programu u ponesimodem léčených pacientů, nicméně PML byla hlášena u pacientů léčených modulátorem receptoru SIP a u dalších terapií roztroušené sklerózy (RS) a je spojena s určitými rizikovými faktory (např. imunokompromitování pacientů, polyterapie imunosupresivy). Lékaři mají být ostražití ohledně klinických příznaků nebo nálezů magnetické rezonance (MRI), které by mohly ukazovat na PML. Nálezy MRI mohou předcházet klinickým známkám nebo příznakům. Při podezření na PML se má léčba ponesimodem přerušit, dokud se PML nevyloučí. Pokud se potvrdí, má se léčba ponesimodem ukončit.

Předchozí a souběžná léčba cytostatiky, imunomodulátory nebo imunosupresivy

U pacientů, kteří užívají cytostatika, imunomodulancia nebo imunosupresiva (včetně kortikosteroidů), nebo kteří mají v anamnéze předchozí používání těchto léčivých přípravků, je třeba před zahájením léčby ponesimodem zvážit možné nezamýšlené aditivní účinky na imunitní systém (viz bod 4.5).

Při přechodu z léčivých přípravků s prodlouženými účinky na imunitu se při zahájení léčby ponesimodem musí vzít v úvahu biologický poločas a mechanismus účinku těchto léčivých přípravků, aby se zamezilo neúmyslným aditivním účinkům na imunitní systém, přičemž se zároveň bude minimalizovat riziko reaktivace nemoci.

Farmakokinetické/farmakodynamické modelování ukazuje, že počty lymfocytů se u > 90 % zdravých subjektů vrátí do normálního rozmezí do 1 týdne po ukončení léčby ponesimodem (viz bod 5.1). Ve vývojovém programu se farmakodynamické účinky, jako je snížení počtu periferních lymfocytů, vrátily do normálu během 1 týdne po poslední dávce.

Používání imunosupresiv může vést k aditivním účinkům na imunitní systém, a proto je až 1 týden po poslední dávce ponesimodu nutná opatrnost (viz bod 4.5).

Vakcinace

O účinnosti a bezpečnosti vakcinací u pacientů užívajících ponesimod nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Očkování může být méně účinné, pokud se vakcína podává během léčby ponesimodem.

V době, kdy pacienti užívají ponesimod, se vyhněte použití živých atenuovaných vakcín. Pokud je použití imunizace pomocí živé atenuované vakcíny potřebné, léčba ponesimodem se má 1 týden před plánovanou vakcinací a po dobu 4 týdnů po ní přerušit (viz bod 4.5).

Makulární edém

Ponesimod zvyšuje riziko makulárního edému (viz bod 4.8). U všech pacientů se doporučuje vyšetření očního pozadí včetně makuly před zahájením léčby a znovu kdykoli, pokud pacient během léčby ponesimodem ohlásí nějakou změnu vidění.

Podle zkušeností z klinických hodnocení byla u pacientů na všech dávkách ponesimodu míra makulárního edému 0,7 %, většina pacientů měla již před léčbou rizikové faktory nebo komorbidní stavy. Většina případů se vyskytla během prvních 6 měsíců léčby.

Léčba ponesimodem se u pacientů s makulárním edémem nemá zahajovat, dokud edém nevyjmizí.

Pokračování v léčbě ponesimodem u pacientů s makulárním edémem nebylo hodnoceno. Pacienti, kteří mají vizuální příznaky makulárního edému mají být vyšetřeni, a pokud se makulární edém potvrdí, léčba ponesimodem se má vysadit. Při rozhodování o tom, zda se má léčba ponesimodem znovu zahájit po vymizení příznaků, je třeba vzít v úvahu potenciální přínosy a rizika u individuálního pacienta.

Makulární edém u pacientů s uveitidou v anamnéze nebo s onemocněním diabetes mellitus

Pacienti s uveitidou v anamnéze a pacienti s onemocněním diabetes mellitus mají během léčby modulatory receptoru S1P vyšší riziko makulárního edému. U těchto pacientů je proto třeba před zahájením léčby ponesimodem vyšetřit oční pozadí včetně makuly a během léčby mají absolvovat následné vyšetření.

Respirační účinky

U pacientů léčených ponesimodem byla pozorována na dávce závislá snížení jednovteřinové vitální kapacity (FEV₁) a snížení difúzní kapacity plic pro oxid uhelnatý (DL_{CO}), k čemuž docházelo většinou v prvním měsíci po zahájení léčby (viz bod 4.8). Respirační příznaky související s léčbou ponesimodem lze zvrátit podáváním krátkodobě působících beta₂ agonistů.

Ponesimod je třeba používat opatrně u pacientů s těžkou respirační chorobou, plicní fibrózou a chronickou obstrukční plicní nemocí. Pokud je to klinicky indikováno, musí se během léčby ponesimodem provádět spirometrická vyšetření respiračních funkcí.

Poškození jater

U pacientů léčených ponesimodem se může objevit zvýšení aminotransferáz (viz bod 4.8). Před zahájením léčby ponesimodem je třeba zkontrolovat nedávné (tj. v průběhu posledních 6 měsíců) hladiny aminotransferázy a bilirubinu.

Pacienty, u kterých se během léčby vyvinou symptomy naznačující dysfunkci jater, jako je nevysvětlitelná nauzea, zvracení, bolest břicha, únava, nechutenství, vyrážka s eosinofilií nebo žloutenka a/nebo tmavá moč, je třeba monitorovat s ohledem na hepatotoxicitu. Ponesimod je třeba vysadit, pokud se potvrdí významné poškození jater (například ALT přesahuje 3násobek ULN a celkový bilirubin přesahuje 2násobek ULN).

I když neexistují žádné údaje, které by prokázaly, že pacienti se stávajícím onemocněním jater jsou při užívání ponesimodu více ohroženi zvýšením hodnot jaterních funkčních testů, je u pacientů s významným onemocněním jater v anamnéze při používání ponesimodu nutná opatrnost (viz bod 4.2).

Zvýšený krevní tlak

U pacientů léčených ponesimodem bylo pozorováno mírné, reverzibilní zvýšení krevního tlaku (střední hodnota změny menší než 3 mmHg) (viz bod 4.8). Během léčby ponesimodem se má pravidelně sledovat krevní tlak a příslušně léčit.

Kožní neoplasmata

Jelikož existuje potenciální riziko kožních malignit (viz bod 4.8), pacienti léčení ponesimodem mají být upozorněni na to, že se bez ochrany nemají vystavovat slunečnímu záření. Tito pacienti nemají být současně léčení fototerapií pomocí UV-B záření nebo PUVA-fotochemoterapií.

Ženy ve fertilním věku

Na základě studií na zvířatech může ponesimod vyvolat poškození plodu. Kvůli riziku pro plod je ponesimod kontraindikován v průběhu těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci (viz body 4.3 a 4.6). Před zahájením léčby u žen ve fertilním věku musí být k dispozici negativní výsledek těhotenského testu (viz bod 4.6). Jelikož trvá přibližně 1 týden, než se ponesimod vyloučí z těla, mají ženy ve fertilním věku používat účinnou antikoncepci k zabránění otěhotnění během léčby ponesimodem a 1 týden po jejím ukončení.

Syndrom reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci

U pacientů léčených modulátorem receptoru S1P byly hlášeny vzácné případy syndromu reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES). U pacientů léčených ponesimodem ve vývojovém programu takové příhody hlášeny nebyly. Pokud se však u pacientů léčených ponesimodem vyvinou jakékoli neočekávané neurologické nebo psychiatrické příznaky/známky (např. kognitivní deficity, změny chování, kortikální poruchy vidění nebo jiné neurologické kortikální příznaky/známky), jakékoli příznaky/známky naznačující zvýšení nitrolebního tlaku nebo zrychlené neurologické zhoršování, má lékař bezodkladně naplánovat kompletní tělesné a neurologické vyšetření a zvážit NMR. Příznaky PRES jsou obvykle reverzibilní, ale mohou se rozvinout do ischemické cévní příhody mozkové nebo krvácení do mozku. Opožděná diagnóza a léčba mohou vést k trvalým neurologickým následkům. Při podezření na PRES je třeba ponesimod vysadit.

Návrat aktivity nemoci po vysazení ponesimodu

Po vysazení modulátoru receptoru S1P byly vzácně hlášeny závažné exacerbace nemoci, včetně rebound fenoménu. Po ukončení léčby ponesimodem se má vzít v úvahu možnost závažné exacerbace nemoci. Pacienti mají být po vysazení ponesimodu sledováni s ohledem na závažnou exacerbaci nebo návrat silné aktivity nemoci, přičemž podle potřeby se má zahájit příslušná léčba (viz výše).

Pomocné látky

Laktosa

Přípravek Ponvory obsahuje laktosu (viz bod 2). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Cytostatické, imunomodulační nebo imunosupresivní terapie

Ponesimod nebyl v kombinaci s cytostatickými, imunomodulačními ani imunosupresivními terapiemi studován. Při současném podávání je třeba postupovat během takové léčby a v týdnech následujících po jejím podání opatrně kvůli riziku aditivních účinků na imunitní systém (viz bod 4.4).

Antiarytmika, léčivé přípravky prodlužující interval QT, léčivé přípravky, které mohou snížit srdeční frekvenci

Ponesimod nebyl u pacientů užívajících léčivé přípravky prodlužující interval QT studován (viz bod 4.4).

Betablokátory

V cílené farmakodynamické studii bezpečnosti byly hodnoceny negativní chronotropní účinky současného podávání ponesimodu a propranololu. Přidání ponesimodu k propranololu v ustáleném stavu mělo aditivní účinky na SF.

Ve studii lékových interakcí se subjektům léčeným propranololem (80 mg) jednou denně v ustáleném stavu podával vzestupným titračním režimem ponesimod (viz bod 4.2). V porovnání s ponesimodem samotným vedla kombinace s propranololem po první dávce ponesimodu (2 mg) po jedné hodině ke střední hodnotě poklesu srdeční frekvence o 12,4 tepů za minutu (90% interval spolehlivosti (CI): -15,6 až -9,1) a při první dávce ponesimodu (20 mg) po vzestupné titraci ke střední hodnotě poklesu srdeční frekvence jednu hodinu po podání o 7,4 tepů za minutu (90% interval spolehlivosti (CI): -10,9 až -3,9). Nebyly pozorovány žádné významné změny ve farmakokinetice ponesimodu nebo propranololu.

Vakcíny

Vakcinace může být méně účinná, pokud je podávána během léčby ponesimodem a až 1 týden po jejím vysazení (viz bod 4.4).

Používání živých atenuovaných vakcín může přinášet riziko infekce, a proto je třeba se jim u pacientů během užívání ponesimodu a až 1 týden po ukončení léčby ponesimodem vyhnout (viz bod 4.4).

Vliv jiných léčivých přípravků na ponesimod

Není pravděpodobné, že by léčivé přípravky, které jsou inhibitory hlavních enzymů ze skupiny CYP nebo UGT, ovlivnily farmakokinetiku ponesimodu (viz bod 5.2).

Současné podávání ponesimodu se silnými induktory více metabolických drah ponesimodu (viz bod 5.2) může snížit systémovou expozici ponesimodu. Není jasné, zda je tento pokles klinicky relevantní.

Ponesimod není substrátem transportérů P-gp, BCRP, OATP1B1 ani OATP1B3. Není pravděpodobné, že by léčivé přípravky, které jsou inhibitory těchto transportérů, měly na farmakokinetiku ponesimodu vliv.

Vliv ponosimodu na jiné léčivé přípravky

Není pravděpodobné, že by ponosimod a jeho metabolity vykazovaly klinicky relevantní potenciál k lékovým interakcím na enzymech ze skupiny CYP nebo UGT nebo na transportérech (viz bod 5.2).

Perorální antikoncepce

Současné podávání ponosimodu s perorální hormonální antikoncepcí (obsahující 1 mg norethisteronu/norethindronu a 35 mcg ethinylestradiolu) nevykázalo žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce s ponosimodem. Proto se nepředpokládá, že by současné užívání ponosimodu, snižovalo účinnost hormonální antikoncepce. S perorálními kontraceptivy obsahujícími jiné gestageny nebyly provedeny žádné interakční studie; nicméně vliv ponosimodu na expozici těmto kontraceptivům se nepředpokládá.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v plodném věku/antikoncepce u žen

Přípravek Ponvory je u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, kontraindikován (viz bod 4.3). Před zahájením léčby přípravkem Ponvory u žen ve fertilním věku musí být k dispozici negativní těhotenský test a ženy je třeba poučit o potenciálních závažných rizicích pro plod a o potřebě účinné antikoncepce během léčby ponosimodem. Jelikož od ukončení léčby trvá přibližně 1 týden, než se ponosimod z těla vyloučí, potenciální riziko pro plod může přetrvávat a žena musí během této doby používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Specifická opatření jsou uvedena rovněž v kontrolním seznamu pro lékaře. Tato opatření se musí zavést před tím, než se ponosimod pacientkám předepíše a v průběhu léčby.

Při ukončení léčby ponosimodem z důvodu plánovaného těhotenství je třeba vzít v úvahu možný návrat aktivity nemoci (viz bod 4.4).

Těhotenství

Přípravek Ponvory je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). I když žádné údaje o používání ponosimodu u těhotných žen neexistují, studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Pokud žena otěhotní během léčby, musí se ponosimod ihned vysadit. Lékař musí ženu poučit ohledně rizika škodlivých účinků na plod souvisejících s léčbou (viz bod 5.3) a musí být provedena následná vyšetření.

Na základě klinických zkušeností u pacientů léčených jinými modulatory receptoru SIP je jejich používání spojeno se zvýšeným rizikem závažných vrozených malformací.

Kojení

Není známo, zda se ponosimod nebo jeho metabolity vylučují do lidského mléka. Studie u laktujících potkanů naznačila vylučování ponosimodu do mateřského mléka (viz bod 5.3). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Přípravek Ponvory se během kojení nemá používat.

Fertilita

Vliv ponesimodu na plodnost u lidí nebyl hodnocen. Údaje z preklinických studií nenaznačují, že by byl ponesimod spojen se zvýšeným rizikem snížené fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ponvory nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou nasofaryngitida (19,7 %), zvýšení alaninaminotransferázy (17,9 %) a infekce horních dýchacích cest (11 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u ponesimodu v kontrolovaných klinických studiích a nekontrolovaných prodloužených studiích jsou seřazeny podle četností, přičemž nejčastější nežádoucí účinky jsou uvedeny jako první. Četnosti jsou definovány pomocí následující zvyklosti: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů (SOC)	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace	nasofaryngitida, infekce horních cest dýchacích	infekce močových cest, bronchitida, chřipka, rhinitida, infekce dýchacích cest, virové infekce dýchacích cest, faryngitida, sinusitida, virová infekce, herpes zoster, laryngitida, pneumonie	
Poruchy krve a lymfatického systému		lymfopenie, pokles počtu lymfocytů	
Psychiatrické poruchy		deprese, nespavost, úzkost	
Poruchy nervového systému		točení hlavy, hypoestézie, ospalost, migréna	
Poruchy oka		makulární edém	
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	
Srdeční poruchy			bradykardie
Cévní poruchy		hypertenze	

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dušnost, kašel	
Gastrointestinální poruchy		dyspepsie	sucho v ústech
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		bolest v zádech, artralgie, bolest v končetinách, poranění vazů (podvrtnutí)	otok kloubu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava, pyrexie, periferní edém, nepříjemné pocity na hrudi	
Vyšetření	Zvýšení alaninaminotransferázy	zvýšení aspartátaminotransferázy, hypercholesterolemie, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení C-reaktivního proteinu, zvýšení aminotransferáz, zvýšení cholesterolu v krvi	hyperkalemie

Popis vybraných nežádoucích účinků

Bradarytmie

Ve fázi 3 studie OPTIMUM (viz bod 5.1) se při zahájení léčby bradykardie (sinusová bradykardie/SF nižší než 50 tepů za minutu na EKG 1. den) vyskytla u 5,8 % pacientů léčených ponessimodem v porovnání s 1,6 % pacientů léčených teriflunomidem 14 mg. Pacienti, kteří měli bradykardii, byli obecně asymptomatictí. Bradykardie u všech pacientů vymizela bez intervence a nevyžadovala ukončení léčby ponessimodem. 1. den měli po podání dávky 3 pacienti léčení ponessimodem asymptomatickou SF nižší než nebo rovnou 40 tepům za minutu; všichni 3 pacienti měli základní SF nižší než 55 tepů za minutu.

Zahájení léčby ponessimodem je spojeno s přechodnými prodlouženími AV vedení, jež má stejný časový vzorec jako pozorované poklesy SF během titrace dávky. Ve studii OPTIMUM se prodloužení AV vedení projevovalo jako AV blokáda prvního stupně (prodloužený interval PR na EKG), k čemuž došlo u 3,4 % pacientů léčených ponessimodem a u 1,2 % pacientů léčených teriflunomidem 14 mg. Ve studii OPTIMUM nebyly pozorovány žádné AV blokády druhého stupně, Mobitzova typu I (Wenckebach). Abnormality vedení vzruchu byly obvykle přechodné, asymptomatické, vymizely během 24 hodin, vymizely bez intervence a nevyžadovaly vysazení léčby ponessimodem.

Infekce

Ve fázi 3 studie OPTIMUM (viz bod 5.1) byla celková míra infekcí mezi pacienty léčenými ponessimodem a pacienty léčenými teriflunomidem 14 mg srovnatelná (54,2 % vs 52,1 %, v uvedeném pořadí). U pacientů léčených ponessimodem byla častější nasofaryngitida a virové infekce. Závažné nebo velmi těžké infekce se u pacientů léčených ponessimodem vyskytovaly v míře 1,6 % v porovnání s 0,9 % u pacientů léčených teriflunomidem 14 mg.

Ve studii OPTIMUM se míra výskytu herpetických infekcí mezi pacienty léčenými ponessimodem a pacienty léčenými teriflunomidem 14 mg nelišila (4,8 %).

Snížení počtu lymfocytů v krvi

Ve studii OPTIMUM mělo 3,2 % pacientů léčených ponesimodem v porovnání s žádným z pacientů léčených teriflunomidem 14 mg počty lymfocytů nižší než $0,2 \times 10^9/l$, přičemž hodnoty se obvykle během léčby ponesimodem vrátily na více než $0,2 \times 10^9/l$.

Makulární edém

Ve studii OPTIMUM byl u 1,1 % pacientů léčených ponesimodem v porovnání s žádným z pacientů léčených teriflunomidem 14 mg hlášen makulární edém.

Zvýšení jaterních enzymů

Ve studii OPTIMUM došlo ke zvýšení ALT na trojnásobek a pětinašobek horní hranice normálu (ULN) u 17,3, respektive u 4,6 % pacientů léčených ponesimodem v porovnání s 8,3, respektive 2,5 % pacientů léčených teriflunomidem 14 mg. K osminásobnému zvýšení ALT nad ULN došlo u 0,7 % pacientů léčených ponesimodem v porovnání s 2,1 % u pacientů léčených teriflunomidem 14 mg. K většině zvýšení došlo během 6 nebo 12 měsíců po zahájení léčby. Hladiny ALT se po vysazení ponesimodu vrátily k normálu. Většina případů zvýšení ALT na $\geq 3 \times ULN$ se během pokračující léčby upravila, přičemž zbývající případy se upravily po vysazení léčby. V klinických hodnoceních se ponesimod vysazoval, pokud zvýšení přesáhlo 3násobek a pacienti vykazovali příznaky související s dysfunkcí jater.

Záchvaty křečí

Ve studii OPTIMUM byly případy záchvatů křečí hlášeny u 1,4 % pacientů léčených ponesimodem v porovnání s 0,2 % u pacientů léčených teriflunomidem 14 mg. Není známo, zda tyto příhody souvisely s vlivem roztroušené sklerózy (RS), ponesimodu nebo kombinace obojího.

Respirační účinky

U pacientů léčených ponesimodem byla pozorována na dávce závislá snížení jednovteřinové vitální kapacity (FEV_1) (viz bod 4.4). Ve studii OPTIMUM došlo u většího podílu pacientů léčených ponesimodem (19,4 %) ke snížení o více než 20 % z výchozích hodnot v procentech predikované FEV_1 v porovnání s 10,6 % u pacientů léčených teriflunomidem 14 mg. Snížení oproti výchozím hodnotám v procentech predikované FEV_1 po 2 letech bylo 8,3 % u pacientů léčených ponesimodem v porovnání s 4,4 % u pacientů léčených teriflunomidem 14 mg. Změny FEV_1 a DL_{CO} se po vysazení léčby zdají být částečně reverzibilní. Ve studii OPTIMUM 7 pacientů ponesimod vysadilo kvůli plicním nežádoucím příhodám (dušnost). Ponesimod je testován u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) s mírným až středně závažným astmatem nebo chronickou obstrukční plicní nemocí. Změny FEV_1 jsou u této podskupiny v porovnání s podskupinou pacientů bez těchto výchozích plicních poruch podobné.

Zvýšený krevní tlak

Ve studii OPTIMUM došlo u ponesimodem léčených pacientů k průměrnému zvýšení systolického krevního tlaku o 2,9 mmHg a diastolického krevního tlaku o 2,8 mmHg v porovnání s 2,8 mmHg a 3,1 mmHg u pacientů léčených teriflunomidem 14 mg, v uvedeném pořadí. Zvýšení krevního tlaku ponesimodem bylo poprvé detekováno přibližně 1 měsíc po zahájení léčby a s pokračující léčbou přetrvávalo. Hodnoty krevního tlaku po vysazení léčby ponesimodem ukazují na reverzibilitu. Hypertenze byla jako nežádoucí účinek hlášena u 10,1 % pacientů léčených ponesimodem a u 9,0 % pacientů léčených teriflunomidem 14 mg.

Kožní neoplasmata

Ve studii OPTIMUM byl u pacientů léčených ponesimodem hlášen případ maligního melanomu a dva případy bazocelulárního karcinomu (0,4 %) v porovnání s jedním případem bazocelulárního karcinomu (0,2 %) u pacientů léčených teriflunomidem 14 mg. Zvýšené riziko kožních malignit bylo hlášeno v souvislosti s jiným modulátorem receptoru S1P.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy a známky

U pacientů, u nichž došlo k předávkování ponesimodem, zvláště během zahajování/opětovného zahajování léčby, je důležité sledovat známky a příznaky bradykardie stejně jako blokády AV vedení, což může zahrnovat monitorování přes noc. Vyžaduje se pravidelné měření tepové frekvence a krevního tlaku a je třeba natáčet EKG (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Léčba

Specifické antidotum proti ponesimodu neexistuje. Ani dialýza, ani výměna plasmy by nevedly ke smysluplnému odstraňování ponesimodu z těla. Pokles srdeční frekvence navozený ponesimodem lze zvrátit atropinem.

Při předávkování je třeba ponesimod vysadit a podávat obecnou podpůrnou léčbu, dokud klinická toxicita nezeslábně nebo nevymizí. K získání nejnovějších doporučení k léčbě předávkování se doporučuje kontaktovat toxikologické středisko.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA50

Mechanismus účinku

Ponesimod je modulátor receptoru sfingosin 1-fosfátu (S1P). Ponesimod se s vysokou afinitou váže na receptor 1 S1P nacházející se na lymfocytech.

Ponesimod blokuje schopnost lymfocytů vystupovat z lymfatických uzlin, čímž snižuje počty lymfocytů v periferní krvi. Mechanismus, jímž ponesimod vykazuje terapeutické účinky u roztroušené sklerózy může zahrnovat omezení migrace lymfocytů do centrálního nervového systému.

Farmakodynamické účinky

Imunitní systém

U zdravých dobrovolníků indukuje ponesimod v jednorázové dávce 5 mg a vyšší na dávce závislé snížení počtu lymfocytů v periferní krvi, přičemž nejvyšší snížení se pozoruje 6 hodin po podání dávky, což je navozeno reverzibilní sekvencí lymfocytů v lymfoidních tkáních. Po 7 denních 20mg dávkách byl

nejvyšší pokles absolutní střední hodnoty počtu lymfocytů na 26 % výchozích hodnot (650 buněk/ μ l), pozorovaný 6 hodin po podání dávky. Ovlivněny jsou i podsoubory B-buněk [CD19+] a T-buněk [CD3+], T-helperů [CD3+CD4+] a T-cytotoxických buněk [CD3+CD8+] v periferní krvi, zatímco NK buňky ovlivněny nejsou. T-helper buňky byly na účinky ponesimodu citlivější než T-cytotoxické buňky.

Farmakokinetické/farmakodynamické modelování ukazuje, že se počty lymfocytů vrátily do normálního rozmezí u >90 % zdravých subjektů během 1 týdne po ukončení léčby. Ve vývojovém programu se počty periferních lymfocytů vrátily do normálního rozmezí během 1 týdne po vysazení ponesimodu.

Ve studii OPTIMUM se počty lymfocytů vrátily do normálního rozmezí u 94 % pacientů a na úroveň nad $0,8 \times 10^9$ buněk/l u 99 % pacientů při první plánované návštěvě (15. den) po ukončení léčby ponesimodem.

Srdeční frekvence a rytmus

Ponesimod způsobuje při zahájení léčby na dávce závislé snížení SF a prodloužení AV vedení (viz bod 4.4). Snížení SF přestalo narůstat při dávkách vyšších než nebo rovných 40 mg, přičemž bradyarytmické příhody (AV blokády) byly v porovnání s placebem detekovány s vyšší incidencí při léčbě ponesimodem. Tento účinek nastává během první hodiny po podání dávky a maxima dosahuje 2 - 4 hodiny po podání dávky a SF se obvykle vrací na hodnoty před podáním dávky 4 - 5 hodin po podání dávky 1. den, přičemž se tento účinek s opakovaným podáním omezuje, což ukazuje na toleranci.

S postupným vzestupným titrováním ponesimodu je pokles SF méně výrazný, přičemž žádné AV blokády druhého stupně Mobitzova typu II nebo vyššího stupně pozorovány nebyly.

Pokles SF vyvolaný ponesimodem lze zvrátit atropinem.

Vliv na interval QT/QTc a elektrofyziologii srdce

V důkladné studii vlivu supratherapeutických dávek 40, respektive 100 mg (2- a 5násobek doporučené udržovací dávky) ponesimodu v ustáleném stavu na interval QT vedla léčba ponesimodem k mírnému prodloužení individuálně korigovaného intervalu QT (QTcI), přičemž horní hranice 90% dvoustranného intervalu spolehlivosti (CI) byla 11,3 ms (40 mg) a 14,0 ms (100 mg). V souvislosti s léčbou ponesimodem nebyl zjištěn žádný konzistentní signál zvýšené incidence hodnot QTcI mimo rozmezí, ani ve formě absolutních hodnot, ani ve formě změny výchozích hodnot. Na základě vztahu koncentrace a účinku se u terapeutické dávky 20 mg žádné klinicky relevantní vlivy na interval QTc neočekávají (viz bod 4.4).

Plicní funkce

U ponesimodem léčených subjektů byla pozorována na dávce závislá snížení jednovteřinové vitální kapacity, která byla vyšší než u osob užívajících placebo (viz bod 4.8).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost ponesimodu byla hodnocena ve fázi 3 studie OPTIMUM, což byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivním komparátorem kontrolovaná studie superiority s paralelní skupinou provedená u pacientů s relabující roztroušenou sklerózou (RRS), kteří byli léčeni 108 týdnů. Studie zahrnovala pacienty s relabujícím průběhem roztroušené sklerózy od samého začátku (RRRS nebo SPRS s hromadícími se relapsy) a skóre Expanded Disability Status Scale (EDSS) 0 až 5,5, u nichž během předchozího roku došlo k nejméně jednomu relapsu nebo v předchozích dvou letech ke dvěma relapsům nebo kteří na NMR v předchozích 6 měsících měli nebo při zahájení studie mají nejméně jednu gadolinium vychytávající (Gd+) lézi.

Pacienti byli randomizováni k užívání buď ponesimodu nebo teriflunomidu 14 mg jednou denně, přičemž se zahajovalo 14denní titrací dávky (viz bod 4.2). Neurologická vyšetření se prováděla každých 12 týdnů a v době podezření na relaps. NMR mozku se prováděla při zahájení a v 60. a 108. týdnu.

Primárním kritériem hodnocení použitým ve studii byla roční míra výskytu relapsů (ARR) od zahájení do konce studie (EOS). Předem specifikovaná hierarchická záložní testovací sekvence zahrnovala primární kritérium hodnocení a sekundární kritéria hodnocení: kumulativní počet kombinovaných jedinečných aktivních lézí (cumulative number of combined unique active lesions (CUAL), definovaných jako nové léze Gd+ T1 plus nové nebo zvětšující se T2 léze [bez dvojího započítávání lézí]) od zahájení studie do 108. týdne; doba do 12týdenní potvrzená progresse invalidity (CDA) od zahájení studie do konce studie a doba do 24týdenní CDA od zahájení studie do konce studie. 12týdenní CDA byla definována jako nárůst skóre EDSS nejméně 1,5 u subjektů s výchozím skóre EDSS 0 nebo nárůst skóre EDSS o nejméně 1,0 u subjektů s výchozím skóre EDSS 1,0 až 5,0 nebo nárůst skóre EDSS o nejméně 0,5 u subjektů s výchozím skóre EDSS $\geq 5,5$, což bylo potvrzováno po 12 týdnech.

Ve studii OPTIMUM bylo randomizováno 1133 pacientů do skupiny léčené buď ponesimodem (n=567) nebo teriflunomidem 14 mg (n=566); studii podle protokolu dokončilo 86,4 % pacientů léčených ponesimodem a 87,5 % pacientů léčených teriflunomidem 14 mg. Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky nemoci byly mezi léčebnými skupinami vyvážené. Na počátku byla střední hodnota věku pacientů 37 let (standardní odchylka 8,74), 97 % byli běloši a 65 % byly ženy. Střední hodnota doby trvání nemoci byla 7,6 let, střední hodnota počtu relapsů v předchozím roce byla 1,3 a střední hodnota skóre EDSS byla 2,6; 57 % pacientů nebylo dosud na roztroušenou sklerózu (RS) léčeno žádnými chorobu modifikujícími terapiemi (DMT). Na začátku mělo 40 % pacientů léčených ponesimodem na NMR mozku jednu nebo více lézí Gd+ T1 (střední hodnota 1,9).

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 3. Analýza populací pacientů s různými výchozími hladinami aktivity nemoci, včetně aktivní a silně aktivní nemoci, ukázala, že v primárních a sekundárních kritériích hodnocení byla účinnost ponesimodu shodná v celkové populaci.

Tabulka 3: Výsledky účinnosti ve studii OPTIMUM

	Ponesimod 20 mg	Teriflunomid 14 mg
Klinické kritérium hodnocení	n=567	n=566
Primární kritérium hodnocení		
Střední hodnota roční míry relapsu ^a	0,202	0,290
Relativní míra snížení	30,5 % (p=0,0003)* (95% CLs: 15,2 %, 43,0 %)	
Pacienti s nejméně jedním potvrzeným relapsem	29,3 %	39,4 %
Sekundární kritéria hodnocení		
Potvrzená progresse invalidity (Confirmed Disability Accumulation - CDA) ^b	n=567	n=566
Pacienti ^b s 12týdenní CDA	10,8 %	13,2 %
Snížení relativního rizika ^c	17 % (p=0,2939) (95% CLs: -18 %, 42 %)	
Pacienti ^b s 24týdenní CDA	8,7 %	10,5 %
Snížení relativního rizika ^c	16 % (p=0,3720) (95% CLs: -24 %, 43 %)	

Kritéria hodnocení založená na NMR		
Kumulativní počty kombinovaných jedinečných aktivních lézí (Combined Unique Active Lesions - CUALs)	n=539	n=536
Střední hodnota počtu CUAL za rok ^d	1,41	3,16
Relativní snížení	56 % (p<0,0001)* (95% CLs: 45,8 %, 63,6 %)	

Všechny analýzy jsou založeny na úplném analyzovaném souboru (FAS), který zahrnuje všechny randomizované pacienty. „n“ označuje počet pacientů zařazených do každé analýzy kritéria hodnocení podle léčebné skupiny.

- ^a Definováno jako potvrzené relapsy za rok do konce studie (negativní binomiální regresní model se stratifikací proměnných (EDSS ≤ 3,5 versus EDSS > 3,5; chorobu modifikující léčba (DMT) během posledních 2 let před randomizací [Ano/Ne]) a počet relapsů za rok před vstupem do studie (<=1, >=2) jako kovariáty)
- ^b Založeno na době do první 12týdenní/24týdenní příhody CDA do konce studie (Kaplan-Meierovy odhady ve 108. týdnu)
- ^c Definováno jako doba do 12týdenní/24týdenní CDA od zahájení do konce studie (stratifikovaný Coxův proporční model rizik, hodnota p je založena na stratifikovaném log rank testu). Obě dvě předem plánované nepřímé srovnávací metody prokázaly ve srovnání s placebem konzistentní klinicky významný účinek ponesimodu na dobu do první 12týdenní CDA, přístup Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) prokázal, že ponesimod ve srovnání s placebem snižoval 12týdenní CDA o 40 % (poměr rizik: 0,60 [95% interval spolehlivosti: 0,34, 1,05]) a Model-Based Meta-Analysis (MBMA) prokázala, že v porovnání s placebem ponesimod snižoval riziko 12týdenní CDA o 39 % (poměr rizik: 0,61 [95% CLs: 0,47, 0,80]).
- ^d Definováno jako nové léze Gd+ T1 plus nové nebo zvětšující se T2 léze [léze se nezapočítávají dvakrát] za rok od zařazení do studie do 108. týdne (Negativní binomiální regresní model se stratifikačními faktory a Gd+ T1 lézemi (přítomny/nepřítomny) při zahájení jako kovariátami)
- * statisticky významný podle předem definované strategie testování multiplicity, CLs: limity spolehlivosti

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ponvory u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě roztroušené sklerózy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika ponesimodu je u zdravých subjektů a subjektů s roztroušenou sklerózou podobná. Farmakokinetický profil ponesimodu vykazoval mezi subjekty „nízkou až střední“ variabilitu, přibližně 6 % až 33 %, a „nízkou“ variabilitu u jednotlivých subjektů, přibližně 12 % až 20 %.

Absorpce

Doba do dosažení maximálních plasmatických koncentrací ponesimodu je 2 - 4 hodiny po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost perorální 10mg dávky je 83,8 %.

Vliv potravy

Potrava nemá na farmakokinetiku ponesimodu klinicky relevantní účinek, proto lze ponesimod užívat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Po intravenózním podání zdravým subjektům je distribuční objem ponesimodu v ustáleném stavu 160 l.

Ponesimod se silně váže na plasmatické proteiny (> 99 %) a je převážně (78,5 %) distribuován v plasmatické frakci celé krve. Studie na zvířatech ukazují, že ponesimod snadno prostupuje hematoencefalickou bariérou.

Biotransformace

Ponesimod se u lidí před vyloučením rozsáhle metabolizuje, i když v plasmě byl hlavní cirkulující složkou nezměněný ponesimod. V lidské plasmě byly rovněž identifikovány dva neaktivní cirkulující metabolity, M12 a M13. M13 představuje přibližně 20 % a M12 6 % celkové expozice související s léčivem. Oba metabolity jsou při koncentracích dosahovaných terapeutickými dávkami ponesimodu na receptorech S1P neaktivní.

In vitro studie na preparátech z lidských jater naznačují, že k metabolizaci ponesimodu dochází prostřednictvím několika různých enzymatických systémů, včetně několika enzymů CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A a CYP4F12), UGT (zejména UGT1A1 a UGT2B7) a oxidačních enzymů mimo skupinu CYP450, bez převažujícího příspěvku některého z jednotlivých enzymů.

Vyšetření *in vitro* naznačují, že při terapeutické dávce 20 mg jednou denně ponesimod ani jeho metabolit M13 nevykazují žádný klinicky relevantní potenciál lékových interakcí pro enzymy CYP nebo UGT, ani pro transportéry.

Eliminace

Po jednorázovém intravenózním podání je celková clearance ponesimodu 3,8 l/hodinu. Eliminační poločas po perorálním podání je přibližně 33 hodin.

Po jednorázovém perorálním podání ¹⁴C-ponesimodu se 57 % až 80 % dávky vyloučilo stolicí (16 % jako nezměněný ponesimod) a 10 % až 18 % močí (žádný nezměněný ponesimod).

Linearita

Po perorálním podání ponesimodu se hodnoty C_{max} a AUC zvyšovaly přibližně úměrně dávce ve studovaném dávkovém rozmezí (1 - 75 mg). Ustálené hladiny jsou přibližně 2,0- až 2,6krát vyšší než hladiny po jedné dávce a dosahují se po 4 dnech podávání udržovací dávky ponesimodu.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávky potřebná. U dospělých subjektů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin (odhadovaná clearance kreatininu (CrCl) stanovená pomocí Cockcroft-Gaultovy rovnice mezi 30-59 ml/min pro středně závažnou a <30 ml/min pro závažnou) nebyly žádné významné změny C_{max} a AUC ponesimodu ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (CrCl >90 ml/min). Vliv dialýzy na farmakokinetiku ponesimodu nebyl studován. Z důvodu vysoké míry vazby ponesimodu na plasmatické proteiny (více než 99 %) se nepředpokládá, že by dialýza narušovala koncentrace celkového a nenavázaného ponesimodu, přičemž na základě těchto úvah se žádné úpravy dávek nepředpokládají.

Porucha funkce jater

U dospělých subjektů bez RS s mírnou, středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída A, B, respektive C, n=8 pro každou kategorii) se v porovnání se zdravými subjekty hodnota $AUC_{0-\infty}$ ponesimodu zvýšila 1,3-, 2,0-, respektive 3,1krát. Na základě vyhodnocení populační

farmakokinetiky u větší skupiny subjektů (n=1245), včetně 55 subjektů s RS s mírnou poruchou funkce jater (klasifikováno na základě kritéria National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group), bylo v porovnání se subjekty s normální funkcí jater odhadnuto 1,1násobné zvýšení $AUC_{0-\infty}$ ponesimodu.

Ponesimod je kontraindikován u pacientů se středně závažnou a závažnou poruchou funkce jater, protože může být zvýšeno riziko nežádoucích účinků.

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída A) není úprava dávkování potřebná.

Věk

Výsledky populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že věk (rozmezí: 17 až 65 let) nemá významný vliv na farmakokinetiku ponesimodu. Ponesimod nebyl zkoumán u starší populace (> 65 let).

Pohlaví

Pohlaví nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku ponesimodu.

Rasa

Mezi japonskými a bělošskými ani mezi černošskými a bělošskými subjekty nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní farmakokinetické rozdíly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V plicích byla u myši, potkanů a psů po 4 týdnech podávání ponesimodu pozorována přechodná adaptivní plicní histiocytóza a zvýšení hmotnosti plic, ty však po 13 až 52 týdnech podávání již nebyly přítomny nebo byly méně výrazné. V 4týdenních studiích toxicity byly u potkanů a psů identifikovány hladiny bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOAEL) nacházejících se na plicích, které souvisely s hodnotami C_{max} a AUC_{0-24} podobnými jako nebo nižšími než systémové expozice u lidí po doporučené humánní dávce (RHD) 20 mg/den.

U psa byly v srdci pozorovány arteriální léze vzniklé sekundárně na podkladě hemodynamických změn. Je známo, že pes je zvláště citlivý na hemodynamické změny v srdci a související toxicita tak může být druhově specifická a nemusí predikovat riziko pro lidi. Ve srovnání se systémovými expozicemi u lidí při RHD 20 mg/den byla NOAEL u psa 4,3 a 6,2násobkem systémových expozic u lidí na základě AUC_{0-24} a C_{max} , v uvedeném pořadí.

Genotoxicita a karcinogenita

Ponesimod neodhalil genotoxický potenciál *in vitro* a *in vivo*.

Na myších a potkanech byly provedeny studie perorální karcinogenity ponesimodu trvající až 2 roky. U potkanů nebyly pozorovány žádné neoplastické léze až do nejvyšší testované dávky odpovídající plasmatické expozici ponesimodu (AUC) dosahující 18,7násobku plasmatické expozice u lidí při RHD 20 mg. U myši ponesimod u všech ošetřovaných samců a u samic na vysoké dávce zvyšoval kombinovanou celkovou incidenci hemangiosarkomu a hemangiomu. Nejnižší testovaná dávka u samic je hladina bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOEL) na karcinogenesi, přičemž AUC_{0-24} je 2,4násobkem systémových expozic u lidí při RHD 20 mg.

Fertilita a reprodukční toxicita

Ponesimod neměl žádný vliv na fertilitu samců a samic potkanů při plasmatických expozicích (AUC) až přibližně 18 a 31násobných (u samců a samic, v uvedeném pořadí) oproti plasmatickým expozicím u lidí při RHD 20 mg/den.

Pokud se ponesimod podával perorálně březím potkanům během období organogeneze, došlo k závažnému zhoršení embryofetálního přežití, růstu a morfologického vývoje. Byly rovněž pozorovány teratogenní účinky s velkými abnormalitami na skeletu a na viscerálních orgánech. Pokud se ponesimod během období organogeneze perorálně podával březím králíkům, byl zaznamenán lehký vzestup poimplantačních ztrát a nálezů na plodech (viscerálních a na skeletu). Plasmatická expozice (AUC) u potkanů a králíků při NOAEL (1 mg/kg/den u obou druhů) je nižší, než u lidí při RHD 20 mg/den.

Pokud se ponesimod podával perorálně samicím potkanů během březosti a laktace, bylo u potomstva při nejvyšší testované dávce pozorováno snížené přežití mláďat a snížené přírůstky na váze a opožděné pohlavní dozrávání. Fertilita u samic F1 byla snížena. AUC_{0-24} při NOAEL 10 mg/kg/den je 1,2- až 1,5krát vyšší než u lidí při RHD 20 mg/den. Ponesimod byl přítomen v plasmě potomstva F1, což ukazuje na expozici z mléka kojících samic.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Sodná sůl kroskarmelosy
Monohydrát laktosy
Magnesium-stearát
Mikrokrystalická celulóza
Povidon K 30
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium-lauryl-sulfát

Potah tablety

Hypromelosa 2910
Monohydrát laktosy
Makrogol 3350
Oxid titaničitý
Triacetin

Ponvory 3 mg potahované tablety

Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Ponvory 4 mg potahované tablety

Červený oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)

Ponvory 5 mg potahované tablety

Černý oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Ponvory 7 mg potahované tablety

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Ponvory 8 mg potahované tablety

Červený oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Ponvory 9 mg potahované tablety

Červený oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Ponvory 10 mg potahované tablety

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Ponvory 20 mg potahované tablety

Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Alu/alu blistr s vysoušedlem se skládá z laminované, za studena lisované hliníkové fólie s integrovaným vysoušedlem a laminované hliníkové protlačovací krycí fólie.

Zahajovací balení

Jedno blistrové balení se 14 potahovanými tabletami ke 2týdennímu léčebnému schématu obsahuje:

2 potahované tablety 2 mg

2 potahované tablety 3 mg

2 potahované tablety 4 mg

1 potahovanou tabletu 5 mg

1 potahovanou tabletu 6 mg

1 potahovanou tabletu 7 mg

1 potahovanou tabletu 8 mg

1 potahovanou tabletu 9 mg
3 potahované tablety 10 mg

Ponvory 20 mg potahované tablety (udržovací balení)

Balení po 28 potahovaných tabletách nebo vícečetné balení obsahující 84 (3 balení po 28) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. května 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/2022