

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ponvory 2 mg tabletki powlekane
Ponvory 3 mg tabletki powlekane
Ponvory 4 mg tabletki powlekane
Ponvory 5 mg tabletki powlekane
Ponvory 6 mg tabletki powlekane
Ponvory 7 mg tabletki powlekane
Ponvory 8 mg tabletki powlekane
Ponvory 9 mg tabletki powlekane
Ponvory 10 mg tabletki powlekane
Ponvory 20 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ponvory 2 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg ponesimodu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 23 mg laktozy.

Ponvory 3 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 3 mg ponesimodu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 22 mg laktozy.

Ponvory 4 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 4 mg ponesimodu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 21 mg laktozy.

Ponvory 5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg ponesimodu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 118 mg laktozy.

Ponvory 6 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 6 mg ponesimodu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 117 mg laktozy.

EMA/H/C/5163/II/014 z dnia 08.02.2024

Ponvory 7 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 7 mg ponesimodu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 117 mg laktozy.

Ponvory 8 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 8 mg ponesimodu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 116 mg laktozy.

Ponvory 9 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 9 mg ponesimodu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 115 mg laktozy.

Ponvory 10 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg ponesimodu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 114 mg laktozy.

Ponvory 20 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg ponesimodu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 104 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki)

Ponvory 2 mg tabletki powlekane

Biała, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekana o średnicy 5 mm z napisem „2” z jednej strony i łukiem z drugiej strony.

Ponvory 3 mg tabletki powlekane

Czerwona, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekana o średnicy 5 mm z napisem „3” z jednej strony i łukiem z drugiej strony.

Ponvory 4 mg tabletki powlekane

Fioletowa, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekana o średnicy 5 mm z napisem „4” z jednej strony i łukiem z drugiej strony.

Ponvory 5 mg tabletki powlekane

Zielona, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm z napisem „5” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony.

Ponvory 6 mg tabletki powlekane

Biała, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm z napisem „6” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony.

Ponvory 7 mg tabletki powlekane

Czerwona, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm z napisem „7” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony.

Ponvory 8 mg tabletki powlekane

Fioletowa, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm z napisem „8” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony.

Ponvory 9 mg tabletki powlekane

Brązowa, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm z napisem „9” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony.

Ponvory 10 mg tabletki powlekane

Pomarańczowa, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm z napisem „10” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony.

Ponvory 20 mg tabletki powlekane

Żółta, okrągła, dwustronnie wypukła, tabletki powlekane o średnicy 8,6 mm z napisem „20” z jednej strony i łukiem oraz napisem „A” z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ponvory jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS) w okresie aktywności choroby, co określono na podstawie cech klinicznych lub stwierdzono w badaniach obrazowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego.

Dawkowanie

Rozpoczęcie leczenia

Leczenie należy rozpocząć od opakowania przeznaczonego do rozpoczynania leczenia przez pierwsze 14 dni (patrz punkt 6.5). Leczenie rozpoczyna się od jednej tabletki o mocy 2 mg podawanej doustnie raz na dobę w dniu 1., a zwiększanie dawki odbywa się zgodnie z harmonogramem podanym w tabeli 1.

Tabela 1: Schemat zwiększania dawki

Dzień	Dawka dobowa
Dzień 1. i 2.	2 mg
Dzień 3. i 4.	3 mg
Dzień 5. i 6.	4 mg
Dzień 7.	5 mg
Dzień 8.	6 mg
Dzień 9.	7 mg
Dzień 10.	8 mg
Dzień 11.	9 mg
Dzień 12., 13. i 14.	10 mg

W przypadku przerwania procesu zwiększania dawki, należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi pominięcia dawki (patrz również punkt 4.2, „Ponowne rozpoczęcie terapii po przerwaniu leczenia w trakcie zwiększania dawki lub okresu podtrzymywania dawki”).

Dawka podtrzymująca

Po zakończeniu procesu zwiększania dawki (patrz również punkt 4.2, Rozpoczęcie leczenia), zalecaną dawką podtrzymującą produktu Ponvory jest jedna tabletka o mocy 20 mg przyjmowana doustnie raz na dobę.

Ponowne rozpoczęcie terapii po przerwaniu leczenia w trakcie zwiększania dawki lub okresu podtrzymywania dawki

- w razie pominięcia mniej niż 4 kolejnych dawek, należy wznowić leczenie z zastosowaniem pierwszej pominiętej dawki.
- jeżeli pominięto 4 lub więcej kolejnych dawek, należy ponownie rozpocząć leczenie od pierwszego dnia (2 mg) schematu zwiększania dawki (nowe opakowanie przeznaczone do rozpoczynania leczenia).

W przypadku pominięcia 4 lub więcej kolejnych dawek ponesimodu w okresie zwiększania dawki lub podtrzymywania dawki zaleca się takie samo monitorowanie po podaniu pierwszej dawki jak w przypadku rozpoczynania leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Badania kliniczne ponesimodu nie obejmowały pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Ponesimod należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie klinicznych badań farmakologicznych nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do ciężkich, zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh) (patrz punkt 5.2).

Stosowanie produktu leczniczego Ponvory jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa B i C według klasyfikacji Child-Pugh) (patrz punkty 4.3, 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Ponvory u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Ponesimod należy podawać doustnie raz na dobę. Ponesimod może być przyjmowany z pokarmem lub bez (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stan niedoboru odporności (patrz punkt 4.4).
- U pacjentów, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił zawał serca, niestabilna dusznica bolesna, udar mózgu, przemijający udar niedokrwienny (ang. *transient ischaemic attack*, TIA), niewydolność serca zdekompensowana, wymagająca hospitalizacji lub niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA (New York Heart Association).
- U pacjentów, u których występuje blok przedsionkowo-komorowy (ang. *atrioventricular block*, AV) drugiego stopnia typu Mobitz II, trzeciego stopnia lub zespół chorego węzła zatokowego, chyba że pacjent ma sprawny rozrusznik serca (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie czynne zakażenia, czynne zakażenia przewlekłe.
- Czynne nowotwory złośliwe.
- Umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby (odpowiednio klasa B i C wg. Child-Pugh).
- W czasie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bradyarytmia

Rozpoczynanie leczenia ponesimodem

Przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem należy u wszystkich pacjentów wykonać elektrokardiogram (EKG) w celu ustalenia, czy występują zaburzenia przewodnictwa. U pacjentów z potwierdzonymi wcześniejszymi stanami chorobowymi zaleca się monitorowanie po podaniu pierwszej dawki (patrz poniżej).

Rozpoczęcie leczenia ponesimodem może skutkować przejściowym zmniejszeniem częstości akcji serca (ang. *heart rate*, HR) i opóźnieniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AV) (patrz punkty 4.8 i 5.1), dlatego należy zastosować schemat wstępnego zwiększania dawki do osiągnięcia dawki podtrzymującej ponesimodu równej 20 mg (patrz punkt 4.2).

Po podaniu pierwszej dawki ponesimodu, zmniejszenie częstości akcji serca (HR) zwykle rozpoczyna się w ciągu godziny i osiąga swój nadir w ciągu 2-4 godzin. HR zwykle powraca do poziomu wyjściowego 4-5 godzin po podaniu. Średni spadek HR w 1. dniu dawkowania (2 mg) wynosił 6 uderzeń na minutę. Przy zwiększaniu dawki po 1. dniu, spadek HR jest mniej wyraźny i nie obserwuje się dalszego spadku HR po 3. dniu.

Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia ponesimodem u pacjentów otrzymujących leki beta-adrenolityczne ze względu na addytywny wpływ na zmniejszenie częstości akcji serca; może być konieczne tymczasowe przerwanie leczenia beta-blokerami przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem (patrz punkt poniżej i patrz punkt 4.5).

U pacjentów otrzymujących stabilną dawkę leku beta-adrenolitycznego, przed wprowadzeniem leczenia ponesimodem należy ocenić spoczynkowe HR. Jeśli spoczynkowe HR jest większe niż 55 uderzeń na minutę w przypadku długotrwałego leczenia beta-adrenolitykami, można wprowadzić ponesimod. Jeśli spoczynkowe HR jest mniejsze lub równe 55 uderzeń na minutę, stosowanie leków beta-adrenolitycznych należy przerwać do momentu, gdy wartość wyjściowa HR będzie większa niż 55 uderzeń na minutę. Następnie można rozpocząć leczenie ponesimodem i ponownie rozpocząć leczenie beta-adrenolitykiem po zwiększeniu dawki ponesimodu do docelowej dawki podtrzymującej

(patrz punkt 4.5). Leczenie lekami beta-adrenolitycznymi można rozpocząć u pacjentów otrzymujących stabilne dawki ponesimodu.

Monitorowanie po podaniu pierwszej dawki u pacjentów z potwierdzonymi wcześniejszymi chorobami serca

Z powodu ryzyka wystąpienia zmniejszenia częstości akcji serca (HR) w wyniku rozpoczęcia leczenia ponesimodem zaleca się po podaniu pierwszej dawki, wdrożenie 4-godzinne monitorowania u pacjentów z bradykardią zatokową [HR mniej niż 55 uderzeń na minutę], blokiem przedsionkowo-komorowym pierwszego lub drugiego stopnia [typ Mobitz I] lub dodatnim wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego lub niewydolnością serca, które wystąpiły ponad 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia i w stanie ustabilizowanym (patrz punkt 5.1).

Pierwszą dawkę ponesimodu należy podać w warunkach, w których dostępne są odpowiednie środki do leczenia objawowej bradykardii. Przez 4 godziny po podaniu pierwszej dawki należy monitorować pacjentów pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych bradykardii z minimum cegodziennym pomiarem tętna i ciśnienia tętniczego krwi. U tych pacjentów należy wykonać EKG pod koniec 4-godzinne okresu obserwacji.

Zaleca się przeprowadzenie dodatkowego monitorowania po 4 godzinach, gdy wystąpi którakolwiek z poniżej wymienionych nieprawidłowości (nawet w przypadku braku objawów), należy kontynuować monitorowanie do czasu ustąpienia nieprawidłowości:

- częstość akcji serca po 4 godzinach od podania dawki wynosi poniżej 45 uderzeń na minutę
- częstość akcji serca po 4 godzinach od podania dawki osiąga najniższą wartość, co sugeruje, że maksymalne zmniejszenie częstości akcji serca mogło jeszcze nie wystąpić
- w EKG wykonanym po 4 godzinach od podania dawki wykazano nowy epizod bloku przedsionkowo-komorowego drugiego lub wyższego stopnia.

Jeśli po podaniu wystąpi objawowa bradykardia, bradyarytmia lub objawy związane z przewodnictwem, lub jeśli w ciągu 4 godzin po podaniu wystąpi nowy epizod bloku przedsionkowo-komorowego (AV) drugiego stopnia lub wyższego lub odstęp QTc będzie większy lub równy 500 ms, należy rozpocząć odpowiednie postępowanie, ciągle monitorowanie EKG i kontynuować monitorowanie aż do ustąpienia objawów, jeśli nie jest wymagane leczenie farmakologiczne. Jeśli leczenie farmakologiczne jest wymagane, należy kontynuować monitorowanie przez noc i powtórzyć 4-godzinne monitorowanie po podaniu drugiej dawki.

Aby określić czy można bezpiecznie stosować terapię oraz określić najbardziej odpowiednią strategię monitorowania, należy zasięgnąć porady kardiologa przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem u następujących grup pacjentów

- U pacjentów ze znacznie wydłużonym odstępem QT (QTc powyżej 500 ms) lub u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze działające arytmogennie (ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu *torsades de pointes*)
- U pacjentów z trzepotaniem lub migotaniem przedsionków lub arytmia, leczonych lekami przeciwarytmicznymi klasy Ia (np. chinidyna, prokainamid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol) (patrz punkt 4.5)
- U pacjentów z niestabilną chorobą niedokrwienną serca, niewydolnością zdekompensowaną serca występującą dłużej niż 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia, zatrzymaniem krążenia w wywiadzie, chorobą naczyniowo-mózgową (TIA, udar mózgu który wystąpił wcześniej niż 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia) oraz niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, ponieważ znaczna bradykardia może być u tych pacjentów źle tolerowana, leczenie nie jest zalecane
- U pacjentów z blokiem AV drugiego stopnia typu Mobitz II lub wyższego stopnia, zespołem chorego węzła zatokowego lub blokiem zatokowo-predsionkowym serca w wywiadzie (patrz punkt 4.3)
- U pacjentów z nawracającymi omdleniami lub objawową bradykardią w wywiadzie
- U pacjentów otrzymujących jednocześnie leki zmniejszające częstość akcji serca (np. beta-adrenolityki, inne niż dihydropirydynowe blokery kanału wapniowego - diltiazem i werapamil, oraz inne leki, które mogą zmniejszać HR, takie jak digoksyna) (patrz powyżej i punkt 4.5),

należy rozważyć ewentualną potrzebę zmiany na produkty lecznicze nie zmniejszające HR. Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych podczas rozpoczynania leczenia poniesimodem może wiązać się z ciężką bradykardią i blokiem przewodnictwa.

Zakażenia

Ryzyko zakażeń

Ponesimod powoduje zmniejszenie liczby limfocytów we krwi obwodowej średnio do 30-40% wartości wyjściowej w wyniku odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych. Z tego powodu poniesimod może zwiększać ryzyko zakażeń (patrz punkt 4.8). Odnotowano zagrażające życiu i rzadkie śmiertelne zakażenia w związku z zastosowaniem modulatorów receptora sfinozy-1-fosforanu (S1P).

Przed rozpoczęciem leczenia poniesimodem powinny być dostępne ostatnie (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia) wyniki badania pełnej morfologii krwi z rozmazem (w tym oznaczenie liczby limfocytów).

Zaleca się również okresową ocenę pełnej morfologii krwi w trakcie leczenia. W razie potwierdzenia bezwzględnej liczby limfocytów $<0,2 \times 10^9/l$ należy przerwać leczenie poniesimodem do czasu, gdy liczba limfocytów powróci do poziomu $>0,8 \times 10^9/l$, wówczas można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia poniesimodem.

Rozpoczęcie podawania poniesimodu u pacjentów z jakimkolwiek czynnym zakażeniem należy opóźnić, aż do czasu ustąpienia zakażenia.

Podczas leczenia u pacjentów z objawami zakażenia należy stosować skuteczne metody diagnostyczne i terapeutyczne. W razie wystąpienia ciężkiego zakażenia należy rozważyć zawieszenie leczenia poniesimodem.

W programie badawczym, działania farmakodynamiczne, takie jak działanie zmniejszające liczbę limfocytów obwodowych, powróciły do normy w ciągu 1 tygodnia po zaprzestaniu stosowania poniesimodu. W badaniu OPTIMUM liczba limfocytów obwodowych powróciła do normy w ciągu 2 tygodni po zaprzestaniu stosowania poniesimodu, co było pierwszym ocenianym punktem czasowym. Należy zachować czujność w zakresie występowania objawów zakażenia przez 1-2 tygodnie po zaprzestaniu stosowania poniesimodu (patrz poniżej i punkt 4.8).

Zakażenia wirusem opryszczki

W programie badawczym poniesimodu zgłaszano przypadki zakażenia wirusem opryszczki (patrz punkt 4.8).

U pacjentów bez przebytej ospy wietrznej potwierdzonej przez fachowy personel medyczny lub bez udokumentowanego pełnego cyklu szczepienia przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (ang. *varicella zoster virus*, VZV) należy przed rozpoczęciem leczenia przeprowadzić badanie na obecność przeciwciał przeciwko VZV. U pacjentów z ujemnym wynikiem badania na obecność przeciwciał zaleca się podanie pełnego cyklu szczepienia przeciwko ospie przed rozpoczęciem leczenia poniesimodem. Aby umożliwić rozwinięcie pełnego działania szczepionki, należy rozpocząć leczenie poniesimodem 4 tygodnie po szczepieniu. Patrz punkt Szczepienia poniżej.

Zakażenia kryptokokowe

Zgłaszano przypadki kryptokokowego zapalenia opon mózgowych (ang. *cryptococcal meningoencephalitis*, CM) ze skutkiem śmiertelnym oraz rozsiane zakażenia kryptokokowe podczas stosowania innych modulatorów receptora S1P. Nie zgłoszono przypadków CM u pacjentów leczonych poniesimodem w programie badawczym. Lekarze powinni zachować czujność w odniesieniu do występowania objawów klinicznych lub podmiotowych CM. Pacjenci z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi, odpowiadającymi zakażeniu kryptokokowemu, powinni zostać poddani szybkiej ocenie diagnostycznej i leczeniu. Leczenie poniesimodem powinno być zawieszone do czasu wykluczenia zakażenia kryptokokowego. W przypadku rozpoznania CM należy rozpocząć odpowiednie leczenie.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML)

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia to wirusowe zakażenie oportunistyczne mózgu wywołane przez wirusa Johna Cunninghama (JCV), które zwykle występuje u pacjentów z obniżoną odpornością i może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności. Typowe objawy związane z PML są różne, nasilają się na przestrzeni dni lub tygodni i obejmują postępujące osłabienie jednej strony ciała lub niezdolność kończyn, zaburzenia widzenia oraz zmiany w sposobie myślenia, pamięci i orientacji, prowadzące do stanu splątania i zmian osobowości.

Nie zgłaszano przypadków PML u pacjentów leczonych poniesimodem w programie badawczym; jednakże PML zgłaszano u pacjentów leczonych modulatorem receptora S1P i w przypadku stosowania innych terapii w stwardnieniu rozsianym (MS) i był on związany z pewnymi czynnikami ryzyka (np. pacjenci z obniżoną odpornością, politerapia lekami immunosupresyjnymi). Lekarze powinni zachować czujność w odniesieniu do objawów klinicznych lub wyników badań rezonansu magnetycznego (MRI), które mogą wskazywać na PML. Badania MRI mogą ujawnić zagrożenie wcześniej, zanim wystąpią kliniczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie poniesimodem do czasu wykluczenia PML. W razie potwierdzenia PML należy zaprzestać leczenia poniesimodem.

Wcześniejsze i jednoczesne leczenie lekami przeciwnowotworowymi, immunomodulującymi lub immunosupresyjnymi.

U pacjentów przyjmujących leki przeciwnowotworowe, modulujące układ odpornościowy lub immunosupresyjne (w tym kortykosteroidy), lub jeśli w przeszłości stosowano te produkty lecznicze, przed rozpoczęciem leczenia poniesimodem należy rozważyć ewentualne niezamierzone addycyjne działanie na układ odpornościowy (patrz punkt 4.5).

W przypadku zmiany leczenia z immunosupresyjnych produktów leczniczych o przedłużonym działaniu immunologicznym należy uwzględnić ich okres półtrwania i mechanizm działania, aby uniknąć addycyjnego działania immunologicznego, a jednocześnie zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby po rozpoczęciu stosowania poniesimodu.

Modelowanie farmakokinetyczne i (lub) farmakodynamiczne wskazuje, że liczba limfocytów powróciła do normalnego zakresu u >90% zdrowych osób w ciągu 1 tygodnia od zakończenia terapii poniesimodem (patrz punkt 5.1). W programie badawczym działania farmakodynamiczne, takie jak zmniejszenie liczby limfocytów obwodowych, powróciły do normy w ciągu 1 tygodnia od zakończenia terapii poniesimodem.

Stosowanie leków immunosupresyjnych może prowadzić do addycyjnego działania na układ odpornościowy, dlatego należy zachować ostrożność do 1 tygodnia po podaniu ostatniej dawki poniesimodu (patrz punkt 4.5).

Szczepienia

Brak danych klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepień u pacjentów przyjmujących poniesimod. Szczepienia mogą być mniej skuteczne, jeśli są stosowane podczas leczenia poniesimodem.

Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek w trakcie stosowania poniesimodu. Jeżeli konieczne jest zastosowanie szczepionki żywej atenuowanej, należy przerwać leczenie poniesimodem na 1 tydzień przed i do 4 tygodni po planowanym szczepieniu (patrz punkt 4.5).

Obrzęk płamki żółtej

Ponesimod zwiększa ryzyko wystąpienia obrzęku płamki żółtej (patrz punkt 4.8). U wszystkich pacjentów zaleca się przeprowadzenie oceny dna oka, w tym płamki żółtej, przed rozpoczęciem leczenia i ponownie w dowolnym momencie, jeśli pacjent zgłosi jakiegokolwiek zmiany dotyczące widzenia podczas leczenia poniesimodem.

W badaniach klinicznych u pacjentów ze wszystkimi dawkami ponesimodu częstość występowania obrzęku płamki żółtej wynosiła 0,7%, u większości pacjentów występowały wcześniejsze czynniki ryzyka lub współistniejące stany chorobowe. Większość przypadków wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii.

U chorych z obrzękiem płamki żółtej nie należy rozpoczynać terapii ponesimodem do czasu jego ustąpienia.

Nie oceniano skutków kontynuacji leczenia ponesimodem u pacjentów z obrzękiem płamki. U pacjentów z objawami wzrokowymi obrzęku płamki należy dokonać oceny i w razie potwierdzenia zaleca się przerwanie leczenia ponesimodem. Przed podjęciem decyzji o ewentualnym wznowieniu leczenia po ustąpieniu obrzęku płamki żółtej, należy wziąć pod uwagę potencjalne korzyści i ryzyko u konkretnego pacjenta

Obrzęk płamki żółtej u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej lub cukrzycą w wywiadzie
Pacjenci z zapaleniem błony naczyniowej w wywiadzie oraz chorzy na cukrzycę są narażeni na zwiększone ryzyko obrzęku płamki żółtej podczas terapii modulatorami receptora S1P. Dlatego też przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem pacjenci ci powinni regularnie wykonywać badania dna oka, w tym płamki żółtej, a w trakcie terapii powinni być poddawani ocenie kontrolnej.

Działania na układ oddechowy

U pacjentów leczonych ponesimodem obserwowano, zależne od dawki, zmniejszenie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) i zmniejszenie zdolności dyfuzyjnej dla tlenu węgla (DL_{CO}), najczęściej występujące w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.8). Objawy oddechowe związane z leczeniem ponesimodem mogą zostać zniesione po podaniu krótko działającego agonisty beta₂.

Ponesimod należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Podczas terapii ponesimodem należy wykonać spirometryczną ocenę czynności oddechowej, jeśli jest to wskazane klinicznie.

Uszkodzenie wątroby

U pacjentów leczonych ponesimodem może wystąpić zwiększenie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.8). Ostatnie (tj. w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wyniki badań aktywności aminotransferaz i bilirubiny należy poddać przeglądowi przed rozpoczęciem leczenia ponesimodem.

U pacjentów, u których występują objawy sugerujące zaburzenia czynności wątroby, takie jak: niewyjaśnione nudności, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, brak łaknienia, wysypka z eozynofilią lub żółtaczką i (lub) ciemny mocz w trakcie leczenia, należy monitorować hepatotoksyczność. Leczenie ponesimodem należy przerwać w przypadku potwierdzenia znacznego uszkodzenia wątroby (np. AlAT przekraczające 3-krotnie górną granicę normy, a bilirubina całkowita przekraczająca 2-krotnie górną granicę normy).

Chociaż nie ma danych pozwalających ustalić, czy u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami wątroby istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia podwyższonych wartości testów czynności wątroby podczas stosowania ponesimodu, należy zachować ostrożność podczas stosowania ponesimodu u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono istotne choroby wątroby (patrz punkt 4.2).

Zwiększone ciśnienie krwi

U pacjentów leczonych ponesimodem zaobserwowano łagodny, odwracalny wzrost ciśnienia tętniczego (średnia zmiana mniejsza niż 3 mmHg) (patrz punkt 4.8). Ciśnienie krwi powinno być regularnie monitorowane podczas leczenia ponesimodem i odpowiednio kontrolowane.

Nowotwory skóry

Ze względu na ryzyko rozwoju złośliwych nowotworów skóry (patrz punkt 4.8), należy przestrzec pacjentów leczonych poniesimodem przed ekspozycją na promieniowanie słoneczne bez ochrony. Pacjenci ci nie powinni otrzymywać jednoczesnej fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA.

Kobiety w wieku rozrodczym

Na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że poniesimod może powodować uszkodzenia płodu. Z powodu ryzyka dla płodu poniesimod jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.6). Przed rozpoczęciem leczenia kobiety w wieku rozrodczym należy uzyskać negatywny wynik testu ciążowego (patrz punkt 4.6). Ponieważ okres wyłukiwania poniesimodu z organizmu trwa około 1 tygodnia, kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 1 tydzień po przerwaniu stosowania poniesimodu.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

U pacjentów otrzymujących modulator receptora S1P odnotowano rzadkie przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Takie przypadki nie były zgłaszane u pacjentów leczonych poniesimodem w programie badawczym. Jednakże, jeśli u pacjenta leczonego poniesimodem wystąpią jakiegokolwiek nieoczekiwane neurologiczne lub psychiatryczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe (np. deficyty poznawcze, zmiany zachowania, korowe zaburzenia widzenia lub jakiegokolwiek inne neurologiczne przedmiotowe lub podmiotowe objawy korowe), jakiegokolwiek objaw przedmiotowy lub podmiotowy sugerujący wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego lub przyspieszone pogorszenie stanu neurologicznego, lekarz powinien niezwłocznie zaplanować pełne badanie fizykalne i neurologiczne oraz rozważyć wykonanie badania MRI. Objawy zespołu PRES są zazwyczaj odwracalne, jednak mogą prowadzić do udaru niedokrwienego lub krwotoku mózgowego. Opóźnienie rozpoznania i leczenia może być przyczyną trwałych następstw neurologicznych. W przypadku podejrzenia zespołu PRES, leczenie poniesimodem należy przerwać.

Nawrót choroby po zaprzestaniu stosowania poniesimodu

Po przerwaniu stosowania innego modulatora receptorów S1P rzadko zgłaszano przypadki ciężkiego zaostrzenia choroby, w tym efekt z odbicia. Należy rozważyć możliwość ciężkiego zaostrzenia choroby po zaprzestaniu leczenia poniesimodem. Po zaprzestaniu leczenia poniesimodem należy obserwować pacjentów pod kątem wystąpienia ciężkiego zaostrzenia lub nawrotu wysokiej aktywności choroby i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz wyżej).

Substancje pomocnicze

Laktoza

Produkt leczniczy Ponvory zawiera laktozę (patrz punkt 2). Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi problemami nietolerancji galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwnowotworowe, immunomodulujące lub immunosupresyjne

Ponesimod nie był badany przy jednoczesnym stosowaniu leków przeciwnowotworowych, immunomodulujących lub immunosupresyjnych. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania leków ze względu na ryzyko wystąpienia dodatkowego działania immunologicznego w trakcie takiej terapii i w tygodniach po jej zakończeniu (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwartmyczne, wydłużające odstęp QT i mogące zmniejszać częstość akcji serca

Ponesimod nie był badany u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze wydłużające odstęp QT (patrz punkt 4.4).

Leki beta-adrenolityczne

Ujemny efekt chronotropowy jednoczesnego podawania ponesimodu i propranololu oceniano w specjalnym farmakodynamicznym badaniu bezpieczeństwa. Dodanie ponesimodu do propranololu w stanie stacjonarnym wywiera dodatkowy wpływ na częstość akcji serca.

W badaniu interakcji, ponesimod podawany zgodnie ze schematem zwiększania dawki (patrz punkt 4.2) był podawany osobom otrzymującym propranolol (80 mg) raz na dobę w stanie stacjonarnym. W porównaniu z ponesimodem w monoterapii, skojarzenie z propranololem po pierwszej dawce ponesimodu (2 mg) powodowało zmniejszenie średniej godzinowej częstości akcji serca o 12,4 uderzeń na minutę (90% CI: -15,6 do -9,1), a przy pierwszej dawce ponesimodu (20 mg) po zakończeniu zwiększania dawki, zmniejszenie średniej godzinowej akcji serca o 7,4 uderzeń na minutę (90% CI: -10,9 do -3,9). Nie stwierdzono istotnych zmian w farmakokinetyce ponesimodu lub propranololu.

Szczepionki

Szczepienia mogą być mniej skuteczne, jeśli są stosowane podczas leczenia ponesimodem i przez okres do 1 tygodnia po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Stosowanie żywych szczepionek atenuowanych może nieść ze sobą ryzyko zakażenia i dlatego należy unikać ich stosowania podczas leczenia ponesimodem i przez okres do 1 tygodnia po przerwaniu leczenia ponesimodem (patrz punkt 4.4).

Wpływ innych produktów leczniczych na ponesimod

Jest mało prawdopodobne, aby produkty lecznicze będące inhibitorami głównych enzymów CYP lub UGT miały wpływ na farmakokinetykę ponesimodu (patrz punkt 5.2).

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania ponesimodu z silnymi induktorami CYP3A4 i UGT1A1. Jednoczesne podawanie karbamazepiny w dawce 300 mg dwa razy na dobę (silny induktor CYP3A4 i UGT1A1) w stanie stacjonarnym zmniejszało C_{max} ponesimodu o 19,6% i AUC o 25,7%. Spadek ten nie ma znaczenia klinicznego.

Ponesimod nie jest substratem P-gp, BCRP (ang. *Breast Cancer Resistance Protein*), transporterów OATP1B1 lub OATP1B3. Jest mało prawdopodobne, aby produkty lecznicze będące inhibitorami tych transporterów miały wpływ na farmakokinetykę ponesimodu.

Wpływ ponesimodu na inne produkty lecznicze

Jest mało prawdopodobne, aby ponesimod i jego metabolity wykazywały jakikolwiek klinicznie istotny potencjał interakcji z enzymami CYP lub UGT lub z transporterami (patrz punkt 5.2).

Doustne produkty antykoncepcyjne

Jednoczesne podawanie ponesimodu z doustnym hormonalnym produktem antykoncepcyjnym (zawierającym 1 mg noretysteronu/norethindronu i 35 mikrogramów etynyloestradiolu) nie wykazało klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych z ponesimodem. Dlatego nie oczekuje się, że jednoczesne stosowanie ponesimodu zmniejszy skuteczność hormonalnych produktów antykoncepcyjnych. Nie przeprowadzono badań interakcji z doustnymi produktami antykoncepcyjnymi zawierającymi inne progestageny, jednak nie oczekuje się wpływu ponesimodu na ich ekspozycję.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u kobiet

Produkt leczniczy Ponvory jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.3). Przed rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku rozrodczym należy uzyskać negatywny wynik testu ciążowego oraz udzielić im informacji dotyczących ryzyka dla płodu i konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia ponesimodem. Ponieważ okres wyłukiwania ponesimodu z organizmu po zaprzestaniu leczenia trwa około 1 tygodnia, istnieje potencjalne zagrożenie dla płodu, a kobiety muszą stosować skuteczną antykoncepcję w tym okresie (patrz punkt 4.4).

Konkretne działania są również zawarte w liście kontrolnej dla pracowników ochrony zdrowia. Działania te należy wdrożyć przed przepisaniem kobietom ponesimodu oraz w trakcie leczenia.

W przypadku przerwania leczenia ponesimodem w celu zaplanowania ciąży należy wziąć pod uwagę możliwość powrotu aktywności choroby (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Produkt leczniczy Ponvory jest przeciwwskazany do stosowania w czasie ciąży (patrz punkt 4.3). Chociaż nie ma danych dotyczących stosowania ponesimodu u kobiet w ciąży, badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Jeśli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy natychmiast przerwać stosowanie ponesimodu. Należy udzielić porady medycznej dotyczącej ryzyka szkodliwego wpływu na płód związanego z leczeniem (patrz punkt 5.3) oraz przeprowadzić badania kontrolne.

Na podstawie dotychczasowych obserwacji klinicznych u pacjentów otrzymujących inny modulator receptora S1P, ich stosowanie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnych wad wrodzonych.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ponesimod lub jego metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego. Badanie przeprowadzone na szczurach w okresie laktacji wykazało wydzielanie ponesimodu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i (lub) niemowląt. Kobiety karmiące piersią nie powinny stosować produktu Ponvory.

Płodność

Wpływ ponesimodu na płodność u ludzi nie został zbadany. Dane z badań przedklinicznych nie sugerują, aby ponesimod wiązał się ze zwiększonym ryzykiem zmniejszenia płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Ponvory nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: zapalenie jamy nosowej i gardła (19,7%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (17,9%) i zakażenie górnych dróg oddechowych (11%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania poniesimodu w kontrolowanych badaniach klinicznych i niekontrolowanych badaniach rozszerzonych są uszeregowane według częstości występowania, przy czym najczęstsze z nich występują w pierwszej kolejności. Częstość występowania zdefiniowano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie jamy nosowej i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych	zakażenie dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, grypa, nieżyt nosa, zakażenie dróg oddechowych, zakażenie wirusowe dróg oddechowych, zapalenie gardła, zapalenie zatok, zakażenie wirusowe, półpasiec, zapalenie gardła, zapalenie płuc	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		limfopenia, zmniejszenie liczby limfocytów	
Zaburzenia psychiczne		depresja, bezsenność, lęk	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, hipostezja, senność, migrena, drgawki	
Zaburzenia oka		obrzęk płamki żółtej	
Zaburzenia ucha i błędnika		uczucie wirowania	
Zaburzenia serca			bradykardia
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność, kaszel	

Zaburzenia żołądka i jelit		dyspepsja	suchość w ustach
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców, ból stawów, ból w kończynach, skręcenie więzadła	obrzęk stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy, dyskomfort w klatce piersiowej	
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	zwiększenie aktywności aminotransferazy, asparaginianowej hipercholesterolemia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności białka C-reaktywnego, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	hiperkaliemia

Opis wybranych działań niepożądanych

Bradyarytmia

W badaniu 3. fazy OPTIMUM (patrz punkt 5.1) bradykardia w momencie rozpoczęcia leczenia (bradykardia zatokowa/HR poniżej 50 uderzeń na minutę w zapisie EKG w 1. dniu) wystąpiła u 5,8% pacjentów leczonych ponesimodem w porównaniu z 1,6% pacjentów otrzymujących 14 mg teriflunomidu. Pacjenci, u których wystąpiła bradykardia, byli na ogół bezobjawowi. Bradykardia ustąpiła u wszystkich pacjentów bez interwencji i nie wymagała przerwania leczenia ponesimodem. W 1. dniu u 3 pacjentów leczonych ponesimodem stwierdzono po podaniu dawki bezobjawową wartość HR mniejszą lub równą 40 uderzeń na minutę; u wszystkich 3 pacjentów wartość wyjściowa HR była mniejsza niż 55 uderzeń na minutę.

Rozpoczęcie leczenia ponesimodem wiązało się z przejściowymi opóźnieniami przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AV), które przebiegały według podobnego schematu jak obserwowany spadek HR podczas zwiększania dawki. Opóźnienia przewodzenia AV objawiały się jako blok AV pierwszego stopnia (wydłużony odstęp PR w EKG), który wystąpił u 3,4% pacjentów leczonych ponesimodem i u 1,2% pacjentów otrzymujących 14 mg teriflunomidu w badaniu OPTIMUM. W badaniu OPTIMUM nie zaobserwowano bloków AV drugiego stopnia, Mobitz typu I (Wenckebach). Zaburzenia przewodnictwa były zazwyczaj przejściowe, bezobjawowe, ustępowały w ciągu 24 godzin, ustępowały bez interwencji i nie wymagały przerwania leczenia ponesimodem.

Zakażenia

W badaniu 3. fazy OPTIMUM (patrz punkt 5.1) ogólny odsetek zakażeń był porównywalny między pacjentami leczonymi ponesimodem a tymi, którzy otrzymywali teriflunomid w dawce 14 mg (odpowiednio 54,2% vs. 52,1%). Zapalenie jamy nosowej i gardła, i zakażenia wirusowe występowały częściej u pacjentów leczonych ponesimodem. Ciężkie lub poważne zakażenia występowały z częstością 1,6% u pacjentów leczonych ponesimodem w porównaniu z 0,9% pacjentów otrzymujących teriflunomid w dawce 14 mg.

W badaniu OPTIMUM częstość występowania zakażeń opryszczkowych nie różniła się u pacjentów leczonych ponesimodem i u pacjentów otrzymujących teriflunomid w dawce 14 mg (4,8%).

Zmniejszenie liczby limfocytów we krwi

W badaniu OPTIMUM 3,2% pacjentów leczonych ponesimodem w porównaniu z żadnym z pacjentów otrzymujących teriflunomid w dawce 14 mg, wykazano liczbę limfocytów mniejszą niż

$0,2 \times 10^9/l$, przy czym na ogół liczby powracały do wartości większych niż $0,2 \times 10^9/l$ podczas dalszego leczenia poniesimodem.

Obrzęk płamki żółtej

W badaniu OPTIMUM stwierdzono obrzęk płamki żółtej u 1,1% pacjentów leczonych poniesimodem w porównaniu z brakiem obrzęku płamki żółtej u pacjentów otrzymujących teriflunomid w dawce 14 mg.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W badaniu OPTIMUM, aktywność AlAT wzrosła trzy- i pięć razy względem górnej granicy normy (GGN), odpowiednio, u 17,3% i 4,6% pacjentów leczonych poniesimodem, w porównaniu z 8,3% i 2,5% pacjentów otrzymujących teriflunomid w dawce 14 mg. Aktywność AlAT wzrosła osiem razy względem GGN u 0,7% pacjentów leczonych poniesimodem, w porównaniu z 2,1% u pacjentów otrzymujących teriflunomid w dawce 14 mg. Większość z tych wzrostów wystąpiła w ciągu 6 lub 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Aktywność AlAT powróciła do normy po przerwaniu leczenia poniesimodem. Większość przypadków zwiększenia aktywności AlAT o $\geq 3 \times$ GGN ustąpiła w trakcie kontynuacji leczenia poniesimodem, a pozostałe przypadki ustąpiły po zakończeniu leczenia. W badaniach klinicznych zaprzestano stosowania poniesimodu, jeśli wzrost był większy niż 3-krotny i pacjent wykazywał objawy związane z dysfunkcją wątroby.

Wpływ na układ oddechowy

U pacjentów leczonych poniesimodem zaobserwowano, zależne od dawki, zmniejszenie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) (patrz punkt 4.4). W badaniu OPTIMUM u większego odsetka pacjentów leczonych poniesimodem (19,4%) stwierdzono zmniejszenie o ponad 20% w stosunku do wartości wyjściowej wyrażonej w procentach, przewidywanego FEV₁ w porównaniu z 10,6% pacjentów otrzymujących teriflunomid w dawce 14 mg. Zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej w procentach przewidywanego FEV₁ w ciągu 2 lat wyniosło 8,3% u pacjentów leczonych poniesimodem w porównaniu z 4,4% u pacjentów otrzymujących teriflunomid w dawce 14 mg. Zmiany w FEV₁ i DL_{CO} wydają się być częściowo odwracalne po zaprzestaniu leczenia. W badaniu OPTIMUM 7 pacjentów odstawiło poniesimod z powodu niepożądanych zdarzeń płucnych (duszności). Poniesimod był badany u chorych na SM z łagodną do umiarkowanej astmą lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Zmiany w FEV₁ były podobne w tej podgrupie w porównaniu z podgrupą chorych bez zaburzeń płuc w momencie rozpoczęcia leczenia.

Zwiększone ciśnienie tętnicze krwi

U pacjentów leczonych poniesimodem w badaniu OPTIMUM średni wzrost ciśnienia skurczowego wynosił 2,9 mmHg, a rozkurczowego 2,8 mmHg w porównaniu z 2,8 mmHg i 3,1 mmHg, odpowiednio, u pacjentów otrzymujących teriflunomid w dawce 14 mg. Wzrost ciśnienia tętniczego krwi przy stosowaniu poniesimodu został stwierdzony po około 1 miesiącu od rozpoczęcia leczenia i utrzymywał się przy dalszym leczeniu. Wartości ciśnienia tętniczego krwi po przerwaniu leczenia poniesimodem wskazują na jego odwracalność. Nadciśnienie tętnicze było zgłaszane jako działanie niepożądane u 10,1% pacjentów leczonych poniesimodem i u 9,0% pacjentów otrzymujących teriflunomid 14 mg.

Nowotwór skóry

W badaniu OPTIMUM stwierdzono przypadek czerniaka złośliwego i dwa przypadki raka podstawnokomórkowego (0,4%) u pacjentów leczonych poniesimodem w porównaniu z jednym przypadkiem raka podstawnokomórkowego (0,2%) u pacjentów otrzymujących teriflunomid w dawce 14 mg. Stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych skóry w skojarzeniu z innym modulatorem receptora S1P.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

U pacjentów, którzy przedawkowali ponesimod, szczególnie przy rozpoczęciu lub ponownym rozpoczęciu leczenia, ważne jest obserwowanie objawów przedmiotowych i podmiotowych bradykardii oraz zaburzeń przewodnictwa AV, mogących wymagać także nocnego monitorowania. Wymagane są regularne pomiary tętna i ciśnienia tętniczego krwi, a także wykonywanie EKG (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Leczenie

Nie ma specyficznego antidotum na ponesimod. Ani dializa, ani wymiana osocza nie doprowadziłyby do znaczącego usunięcia ponesimodu z organizmu. Spadek częstości akcji serca wywołany ponesimodem może zostać odwrócony przez atropinę.

W przypadku przedawkowania należy przerwać stosowanie ponesimodu i zastosować ogólne leczenie wspomagające do czasu zmniejszenia lub ustąpienia toksyczności klinicznej. Zaleca się kontakt z centrum kontroli zatruć w celu uzyskania najnowszych zaleceń dotyczących postępowania w przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA50

Mechanizm działania

Ponesimod jest modulatorem receptora sfingozyno-1-fosforanu 1 (S1P). Ponesimod łączy się z wysokim powinowactwem do receptora S1P 1 znajdującego się na limfocytach.

Ponesimod blokuje zdolność limfocytów do wyjścia z węzłów chłonnych, co skutkuje zmniejszeniem liczby limfocytów we krwi obwodowej. Mechanizm, dzięki któremu ponesimod wywiera działanie lecznicze w stwardnieniu rozsianym, może polegać na ograniczeniu migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego.

Działanie farmakodynamiczne

Układ immunologiczny

U zdrowych ochotników, ponesimod indukuje, zależne od dawki, zmniejszenie liczby limfocytów we krwi obwodowej od pojedynczej dawki 5 mg, z największym działaniem stwierdzanym w ciągu 6 godzin od podania pierwszej dawki, w wyniku odwracalnej sekwestracji limfocytów w tkankach limfatycznych. Po 7 dawkach dobowych równych 20 mg największy spadek średniej bezwzględnej liczby limfocytów wyniósł 26% wartości wyjściowej (650 komórek/ μ l), i obserwowany był po 6 godzinach od podania. Dotyczy to zarówno komórek B krwi obwodowej [CD19+], jak i T [CD3+],

T pomocniczych [CD3+CD4+] oraz T cytotoksycznych [CD3+CD8+], ale nie komórek NK. Komórki T pomocnicze były bardziej wrażliwe na działanie ponesimodu niż komórki cytotoksyczne T.

Modelowanie farmakokinetyczne i (lub) farmakodynamiczne wskazuje, że liczba limfocytów powróciła do normalnego zakresu u >90% zdrowych osób w ciągu 1 tygodnia od zaprzestania terapii. W programie badawczym liczba limfocytów obwodowych powróciła do normy w ciągu 1 tygodnia po zaprzestaniu leczenia ponesimodem.

W badaniu OPTIMUM liczba limfocytów powróciła do normy u 94% pacjentów oraz do wartości ponad $0,8 \times 10^9$ komórek/l u 99% pacjentów podczas pierwszej zaplanowanej wizyty kontrolnej (dzień 15.) po zaprzestaniu leczenia ponesimodem.

Częstość i miarowość akcji serca

Ponesimod powoduje, zależnie od dawki, przemijające zmniejszenie częstości akcji serca i opóźnienie przewodnictwa przedsionkowo-komorowego (ang. *Atrioventricular*, AV) po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4). Zmniejszenie częstości akcji serca stabilizuje się przy dawkach większych lub równych 40 mg, a zdarzenia bradyarytmii (bloki przedsionkowo-komorowe) były wykrywane z większą częstością podczas leczenia ponesimodem, w porównaniu z placebo. Efekt ten rozpoczyna się w ciągu pierwszej godziny po podaniu i jest maksymalny po 2-4 godzinach od podania, a częstość akcji serca na ogół powraca do wartości sprzed podania po 4-5 godzinach od podania w 1. dniu. Działanie to zmniejsza się po wielokrotnym podaniu, co wskazuje na tolerancję.

Przy stopniowym zwiększaniu dawki ponesimodu, zmniejszenie częstości akcji serca jest mniej wyraźne i nie zaobserwowano żadnych bloków AV drugiego stopnia typu Mobitz II lub wyższego stopnia.

Spadek częstości akcji serca spowodowany przez ponesimod może być skorygowany przez atropinę.

Wpływ na odstęp QT/QTc i elektrofizjologię serca

W kompleksowym badaniu dotyczącym odstępu QT w ponadterapeutycznych dawkach równych 40 mg i 100 mg (odpowiednio, 2 i 5-krotność zalecanej dawki podtrzymującej) ponesimodu w stanie stacjonarnym, leczenie ponesimodem powodowało łagodne wydłużenie indywidualnie skorygowanego odstępu QT (QTcI), z górną granicą 90% dwustronnego przedziału ufności (CI), wynoszącą 11,3 ms (40 mg) i 14,0 ms (100 mg). Nie było spójnego sygnału o zwiększonej częstości występowania wartości odstających QTcI związanych z leczeniem ponesimodem ani w wartościach bezwzględnych, ani w postaci zmiany od wartości wyjściowych. Na podstawie zależności stężenie-skutek, nie oczekuje się klinicznie istotnego wpływu na odstęp QTc w przypadku dawki terapeutycznej wynoszącej 20 mg (patrz punkt 4.4).

Czynność płuc

U osób leczonych ponesimodem zaobserwowano, zależnie od dawki, zmniejszenie bezwzględnej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej i było ono większe niż u osób otrzymujących placebo (patrz punkt 4.8).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność ponesimodu oceniano w badaniu 3. fazy, OPTIMUM, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z równoległymi grupami, z aktywną kontrolą, typu superiority u pacjentów z nawracającym SM (RMS) leczonych przez 108 tygodni. Badaniem objęto pacjentów z nawracającym SM od początku (RRMS lub SPMS z nawrotami mnogimi) oraz z wynikiem od 0 do 5,5 w rozszerzonej skali stanu niepełnosprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS), którzy w ciągu poprzedniego roku doświadczyli co najmniej jednego nawrotu lub dwóch nawrotów w ciągu poprzednich dwóch lat, lub z co najmniej jedną zmianą w MRI mózgu ulegającą wzmocnieniu po podaniu gadolinu (Gd+) w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub na początku.

Pacjenci byli randomizowani w celu otrzymywania raz na dobę ponesimodu lub teriflunomidu w dawce 14 mg, rozpoczynając od 14-dniowego okresu zwiększania dawki (patrz punkt 4.2). Oceny

neurologiczne przeprowadzano co 12 tygodni, a także w momencie podejrzenia nawrotu choroby. Rezonans magnetyczny mózgu był wykonywany na początku i w tygodniach 60. i 108.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był roczny wskaźnik nawrotu choroby (ang. *Annualised Relapse Rate*, ARR) od początku do końca badania (EOS). Określona wcześniej hierarchiczna sekwencja testów retrospektywnych obejmowała pierwszorzędowny punkt końcowy i drugorzędowne punkty końcowe: skumulowana liczba pojedynczych aktywnych zmian (ang. *Cumulative number of Combined Unique Active Lesions*, CUAL), definiowana jako nowe zmiany Gd⁺ w sekwencji T1-zależnej badania MRI plus nowe lub powiększające się zmiany w sekwencji T2-zależnej [bez podwójnego liczenia zmian] z punktu początkowego do 108. tygodnia; czas do 12 tygodni potwierdził kumulowanie się niepełnosprawności (ang. *Confirmed Disability Accumulation*, CDA) z punktu początkowego do EOS; oraz czas do 24 tygodni CDA z punktu początkowego do EOS. Dwunastotygodniowe CDA definiowano jako wzrost o co najmniej 1,5 w EDSS u osób z wynikiem początkowym EDSS wynoszącym 0 lub wzrost o co najmniej 1,0 w EDSS u osób z wynikiem początkowym EDSS wynoszącym od 1,0 do 5,0, lub wzrost o co najmniej 0,5 w EDSS u osób z wynikiem początkowym EDSS $\geq 5,5$, który został potwierdzony po 12 tygodniach.

W badaniu OPTIMUM 1133 pacjentów zostało wybranych losowo do grupy ponesimodu (N=567) lub teriflunomidu w dawce 14 mg (N=566); 86,4% pacjentów leczonych ponesimodem i 87,5% pacjentów leczonych teriflunomidem w dawce 14 mg zakończyło badanie zgodnie z protokołem. Podstawowa charakterystyka demograficzna i chorobowa była zrównoważona pomiędzy leczonymi grupami. Średnia wieku pacjentów wynosiła 37 lat (odchylenie standardowe 8,74 lat), 97% było rasy białej, a 65% stanowiły kobiety. Średni czas trwania choroby wynosił 7,6 lat, średnia liczba nawrotów w poprzednim roku wynosiła 1,3, a średni wynik EDSS wyniósł 2,6; 57% pacjentów nie otrzymało wcześniej żadnego leczenia modyfikującego chorobę (ang. *prior disease-modifying treatments*, DMT) dla SM. Na początku 40% pacjentów leczonych ponesimodem miało jedną lub więcej zmian Gd⁺ w sekwencji T1-zależnej w badaniu MRI mózgu (średnia 1,9).

Wyniki przedstawiono w tabeli 3. Analiza populacji pacjentów z różnymi wyjściowymi poziomami aktywności choroby, w tym z aktywną i wysoce aktywną chorobą, wykazała, że skuteczność ponesimodu w pierwszorzędownych i drugorzędownych punktach końcowych była zgodna z populacją ogólną.

Tabela 3: Wyniki skuteczności z badania OPTIMUM

	Ponesimod 20 mg	Teriflunomid 14 mg
Kliniczny punkt końcowy	N=567	N=566
Pierwszorzędowny punkt końcowy		
Średni roczny wskaźnik nawrotów ^a	0,202	0,290
Względna redukcja wskaźnika nawrotów	30,5% (p=0,0003) [*] (95% CLs: 15,2%: 43,0%)	
Pacjenci z co najmniej jednym potwierdzonym nawrotem	29,3%	39,4%
Drugorzędowne punkty końcowe		
Potwierdzona kumulacja niepełnosprawności (CDA) ^b	N=567	N=566
Pacjenci ^b z CDA w 12. tygodniu	10,8%	13,2%
Względne zmniejszenie ryzyka ^c	17% (p=0,2939) (95% CLs: -18%: 42%)	
Pacjenci ^b z CDA w 24. tygodniu	8,7%	10,5%
Względne zmniejszenie ryzyka ^c	16% (p=0,3720) (95% CLs: -24%: 43%)	
Punkty końcowe w MRI		

Skumulowana liczba pojedynczych czynnych zmian (CUALs)	N=539	N=536
Średnia liczba CUAL w ciągu roku ^d	1,41	3,16
Względne zmniejszenie	56% (p<0,0001)* (95% CLs: 45,8%: 63,6%)	

Wszystkie analizy opierają się na pełnym zestawie analiz (FAS), który obejmuje wszystkich randomizowanych pacjentów. „N” odnosi się do liczby pacjentów włączonych do każdej analizy punktu końcowego, w każdej grupie badanej.

- ^a Zdefiniowany jako potwierdzone nawroty w ciągu roku do końca badania (model regresji dwumianowej ujemnej ze zmiennymi stratyfikacji (EDSS ≤3,5 vs EDSS >3,5; DMT w ciągu ostatnich 2 lat przed randomizacją [Tak/Nie]) oraz liczba nawrotów w roku poprzedzającym wprowadzenie do badania (<=1, >=2) jako kowarianty).
- ^b W oparciu o czas do pierwszego 12-tygodniowego/24-tygodniowego zdarzenia CDA do końca badania (oszacowania Kaplana-Meiera w tygodniu 108.)
- ^c Zdefiniowany jako czas do 12-tygodniowego/24-tygodniowego CDA od stanu wyjściowego do końca badania (model proporcjonalnego stratyfikowanego ryzyka Coxa, wartość p oparta na stratyfikowanym logarytmicznym teście rang). Dwie wcześniej zaplanowane metody pośredniego porównania wykazały stały klinicznie istotny wpływ poniesimodu w porównaniu z placebo na czas do pierwszego 12-tygodniowego CDA, metoda dopasowanego pośredniego porównania (Matching Adjusted Indirect Comparison - MAIC) wykazała, że poniesimod zmniejszył 12-tygodniowe CDA o 40% w porównaniu z placebo (iloraz ryzyka: 0.60 [95% CI: 0,34, 1,05]) i Model Based Meta Analysis (MBMA) wykazały, że poniesimod zmniejszył ryzyko 12-tygodniowego CDA o 39% w porównaniu z placebo (iloraz ryzyka: 0.61 [95% CLs: 0,47, 0,80]).
- ^d Zdefiniowane jako nowe zmiany Gd+ w sekwencji T1-zależnej plus nowe lub powiększające się zmiany w sekwencji T2-zależnej [bez podwójnego liczenia zmian] rocznie od stanu wyjściowego do 108. tygodnia (model regresji dwumianowej ujemnej z czynnikami stratyfikacyjnymi i zmianami Gd+ w sekwencji T1-zależnej (obecnymi/nieobecnymi) w stanie wyjściowym jako kowarianty).
- * Statystycznie istotne, zgodnie z wcześniej ustaloną strategią badania mnogości, CLs: Granice ufności

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ponvory we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu stwardnienia rozsianego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka poniesimodu jest podobna u osób zdrowych i chorych na stwardnienie rozsiane. Profil farmakokinetyczny poniesimodu wykazał „niską do umiarkowanej” zmienność międzypersonalną, w badaniach około 6% - 33% i „niską” zmienność wewnątrzpessoalną, około 12% - 20%.

Wchłanianie

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia poniesimodu w osoczu wynosi 2-4 godziny po podaniu. Bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym dawki 10 mg wynosi 83,8%.

Wpływ pokarmu

Pokarm nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę poniesimodu, dlatego poniesimod może być przyjmowany z pokarmem lub bez.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym u osób zdrowych, objętość dystrybucji poniesimodu w stanie stacjonarym wynosi 160 l.

Poniesimod wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza (> 99%) i jest głównie (78,5%) dystrybuowany we frakcji osoczowej krwi pełnej. Badania na zwierzętach wskazują, że poniesimod łatwo przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Ponesimod jest intensywnie metabolizowany przed wydaleniem u ludzi, choć niezmieniony ponesimod był głównym składnikiem krążącym w osoczu. Dwa nieaktywne krążące metabolity, M12 i M13, zostały również wykryte w ludzkim osoczu. M13 stanowi około 20%, a M12 6% całkowitej ekspozycji na lek. Oba metabolity są nieaktywne w stosunku do receptorów S1P w stężeniach osiągniętych przy zastosowaniu dawek terapeutycznych ponesimodu.

Badania *in vitro* z ludzkimi preparatami wątrobowymi wskazują, że metabolizm ponesimodu zachodzi poprzez wiele różnych układów enzymatycznych, w tym wiele enzymów CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A i CYP4F12), UGT (głównie UGT1A1 i UGT2B7) i enzymów utleniających innych niż CYP450, bez przewagi jakiegokolwiek pojedynczego enzymu.

Badania *in vitro* wskazują, że w dawce terapeutycznej równej 20 mg podawanej raz na dobę ponesimod i jego metabolit M13 nie wykazują żadnego klinicznie istotnego potencjału do wywoływania interakcji z enzymami CYP lub UGT, lub transporterami.

Eliminacja

Po jednorazowym podaniu dożylnym, całkowity klirens ponesimodu wynosi 3,8 l/godz. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu doustnym wynosi około 33 godziny.

Po jednorazowym podaniu doustnym ponesimodu znakowanego izotopem ¹⁴C, 57% do 80% dawki zostało wydalone w kale (16% jako niezmieniony ponesimod), a 10% do 18% w moczu (bez niezmienionego ponesimodu).

Liniowość lub nieliniowość

Po podaniu doustnym ponesimodu, C_{max} i AUC zwiększały się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki w badanym zakresie dawek (1-75 mg). Stężenia w stanie stacjonarnym są około 2,0- do 2,6-krotnie większe niż w przypadku pojedynczej dawki i są osiągnięte po 4 dniach podawania dawki podtrzymującej ponesimodu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki. U dorosłych pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacowany klirens kreatyniny (CrCl) określony przez Cockcroft Gault pomiędzy 30-59 ml/min dla umiarkowanego i <30 ml/min dla ciężkiego zaburzenia czynności nerek) nie stwierdzono istotnych zmian w zakresie C_{max} i AUC ponesimodu w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (CrCl>90 ml/min). Nie badano wpływu dializy na farmakokinetykę ponesimodu. Ze względu na wysokie wiązanie ponesimodu z białkami osocza (powyżej 99%) nie oczekuje się, że dializa zmieni stężenia całkowitego i niezwiązanego ponesimodu i na tej podstawie nie przewiduje się konieczności dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

U dorosłych osób bez SM z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio, klasa A, B i C wg Child-Pugh, N=8 dla każdej kategorii), $AUC_{0-\infty}$ ponesimodu wzrosła, odpowiednio, o 1,3-, 2,0- i 3,1-krotnie w porównaniu z osobami zdrowymi. Na podstawie oceny farmakokinetyki populacyjnej w większej grupie osób (N=1245), w tym 55 osób z SM z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (sklasyfikowanymi na podstawie kryteriów *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*), oszacowano 1,1-krotne zwiększenie $AUC_{0-\infty}$ ponesimodu w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby.

Ponesimod jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być u nich większe.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh) nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Wiek

Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że wiek (od 17 do 65 lat) nie wpływa istotnie na farmakokinetykę ponesimodu. Ponesimod nie był badany w populacji osób w podeszłym wieku (>65 lat).

Płeć

Płeć nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę ponesimodu.

Rasa

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic farmakokinetycznych pomiędzy osobami pochodzenia japońskiego i rasy kaukaskiej lub rasy czarnej i białej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W płucach obserwowano przejściową adaptacyjną histiocytozę płuc i wzrost masy płuc u myszy, szczurów i psów po 4 tygodniach podawania ponesimodu, ale nie były one już obecne lub były mniej widoczne po 13 do 52 tygodniach podawania. W 4-tygodniowych badaniach toksyczności prowadzonych na szczurach i psach określono poziomy bez działań niepożądanych (NOAEL) w odniesieniu do płuc i związane były one z wartościami C_{max} i AUC_{0-24} podobnymi lub niższymi od wartości ogólnoustrojowego narażenia ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki dla ludzi (ang. *Recommended Human Dose*, RHD) wynoszącej 20 mg/dobę.

U psa zmiany w naczyniach tętniczych obserwowane w sercu były wtórne do zmian hemodynamicznych. Wiadomo, że pies jest szczególnie wrażliwy na zmiany hemodynamiczne w sercu, a związana z nimi toksyczność może być specyficzna gatunkowo i nie może być czynnikiem predykcijnym zagrożenia u ludzi. W porównaniu z ogólnoustrojową ekspozycją człowieka na RHD, wynoszącą 20 mg/dobę, NOAEL u psa był 4,3 i 6,2 razy większy niż ogólnoustrojowa ekspozycja człowieka na podstawie AUC_{0-24} i C_{max} , odpowiednio.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Ponesimod nie ujawnił potencjału genotoksycznego w warunkach *in vitro* i *in vivo*.

Badania rakotwórczości ponesimodu po podaniu doustnym prowadzono u myszy i szczurów do 2 lat. U szczurów nie zaobserwowano zmian nowotworowych przy najwyższej badanej dawce, co odpowiada ekspozycji na ponesimod w osoczu krwi (AUC), która jest 18,7 razy większa niż u ludzi przy RHD wynoszącej 20 mg. U myszy ponesimod zwiększył łączną częstość występowania mięsaka i naczyniaka u wszystkich leczonych samców i samic otrzymujących duże dawki. Najniższą badaną dawką u samic jest poziom bez obserwowanego efektu (NOEL) w przypadku rakotwórczości, a AUC_{0-24} jest 2,4 razy większy niż u ludzi przy RHD równej 20 mg.

Płodność i toksyczny wpływ na rozrodczość

Ponesimod nie miał wpływu na płodność samców i samic u szczurów przy ekspozycji w osoczu krwi (AUC) do około 18 i 31 razy (odpowiednio, u samców i samic) większej niż u ludzi przy RHD wynoszącej 20 mg/dobę.

Kiedy ponesimod był podawany doustnie ciężarnym szczurom w okresie organogenezy, przeżycie płodu, wzrost i rozwój morfologiczny były poważnie zagrożone. Zaobserwowano również działanie teratogenne z dużymi nieprawidłowościami szkieletowymi i trzewnymi. Podawanie ponesimodu doustnie ciężarnym królikom w okresie organogenezy powodowało nieznaczny wzrost strat poimplantacyjnych oraz nieprawidłowości w rozwoju płodu (trzewnego i szkieletowego). Narażenie na działanie osocza (AUC) u szczurów i królików przy wartości NOAEL (1 mg/kg/dobę u obu gatunków) jest mniejsze niż u ludzi przy RHD wynoszącej 20 mg/dobę.

Gdy ponesimod był podawany doustnie samicom szczurów przez cały okres ciąży i laktacji, zaobserwowano zmniejszenie przeżywalności potomstwa i przyrost masy ciała oraz opóźnienie dojrzewania płciowego u potomstwa, w najwyższej badanej dawce. Płodność samic pokolenia F1 została zmniejszona. AUC_{0-24} przy NOAEL w dawce 10 mg/kg/dobę jest od 1,2 do 1,5 razy większa niż u ludzi przy RHD w dawce 20 mg/dobę. Ponesimod był obecny w osoczu osobników pokolenia F1, co wskazuje na narażenie za pośrednictwem mleka matki w okresie laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K30
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu laurylosiarczan

Otoczka tabletki

Hypromeloza 2910
Laktoza jednowodna
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek
Triacetyna

Ponvory 3 mg tabletki powlekane

Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Ponvory 4 mg tabletki powlekane

Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

Ponvory 5 mg tabletki powlekane

Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Ponvory 7 mg tabletki powlekane

Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Ponvory 8 mg tabletki powlekane

Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

Ponvory 9 mg tabletki powlekane

Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

EMA/H/C/5163/II/014 z dnia 08.02.2024

Ponvory 10 mg tabletki powlekane

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Ponvory 20 mg tabletki powlekane

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium z substancją osuszającą składa się z laminowanej folii aluminiowej formowanej na zimno ze zintegrowaną substancją osuszającą oraz laminowanej wytłaczanej warstwy wierzchniej z aluminium.

Opakowanie przeznaczone do rozpoczynania leczenia

Każde opakowanie blistrowe zawierające 14 tabletek powlekanych przeznaczonych do 2 tygodniowego leczenia zawiera:

2 tabletki powlekane 2 mg

2 tabletki powlekane 3 mg

2 tabletki powlekane 4 mg

1 tabletkę powlekaną 5 mg

1 tabletkę powlekaną 6 mg

1 tabletkę powlekaną 7 mg

1 tabletkę powlekaną 8 mg

1 tabletkę powlekaną 9 mg

3 tabletki powlekane 10 mg

Ponvory 20 mg tabletki powlekane (opakowanie przeznaczone do leczenia podtrzymującego)

Opakowanie zawierające 28 tabletek powlekanych lub opakowanie zbiorcze zawierające 84 tabletki powlekane (3 opakowania po 28 szt.).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30

EMA/H/C/5163/II/014 z dnia 08.02.2024

B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 maja 2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08.02.2024