

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Ponvory[®], 2 mg, film tablete
Ponvory[®], 3 mg, film tablete
Ponvory[®], 4 mg, film tablete
Ponvory[®], 5 mg, film tablete
Ponvory[®], 6 mg, film tablete
Ponvory[®], 7 mg, film tablete
Ponvory[®], 8 mg, film tablete
Ponvory[®], 9 mg, film tablete
Ponvory[®], 10 mg, film tablete
Ponvory[®], 20 mg, film tablete

INN: ponesimod

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ponvory 2 mg film tablete
Jedna film tableta sadrži 2 mg ponesimoda

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom
Jedna film tableta sadrži 23 mg laktoze.

Ponvory 3 mg film tablete
Jedna film tableta sadrži 3 mg ponesimoda

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom
Jedna film tableta sadrži 22 mg laktoze.

Ponvory 4 mg film tablete
Jedna film tableta sadrži 4 mg ponesimoda

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom
Jedna film tableta sadrži 21 mg laktoze.

Ponvory 5 mg film tablete
Jedna film tableta sadrži 5 mg ponesimoda

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom
Jedna film tableta sadrži 118 mg laktoze.

Ponvory 6 mg film tablete
Jedna film tableta sadrži 6 mg ponesimoda

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedna film tableta sadrži 117 mg laktoze.

Ponvory 7 mg film tablete
Jedna film tableta sadrži 7 mg ponesimoda

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom
Jedna film tableta sadrži 117 mg laktoze.

Ponvory 8 mg film tablete
Jedna film tableta sadrži 8 mg ponesimoda

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom
Jedna film tableta sadrži 116 mg laktoze.

Ponvory 9 mg film tablete
Jedna film tableta sadrži 9 mg ponesimoda

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom
Jedna film tableta sadrži 115 mg laktoze.

Ponvory 10 mg film tablete
Jedna film tableta sadrži 10 mg ponesimoda

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom
Jedna film tableta sadrži 114 mg laktoze.

Ponvory 20 mg film tablete
Jedna film tableta sadrži 20 mg ponesimoda

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom
Jedna film tableta sadrži 104 mg laktoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta (tableta)

Ponvory 2 mg film tablete: Bela, okrugla, bikonveksna, film tableta prečnika 5 mm, s oznakom „2“ na jednoj i lukom na drugoj strani.

Ponvory 3 mg film tablete: Crvena, okrugla, bikonveksna, film tableta prečnika 5 mm, s oznakom „3“ na jednoj i lukom na drugoj strani.

Ponvory 4 mg film tablete: Ljubicasta, okrugla, bikonveksna, film tableta prečnika 5 mm, s oznakom „4“ na jednoj i lukom na drugoj strani.

Ponvory 5 mg film tablete: Zelena, okrugla, bikonveksna, film tableta prečnika 8,6 mm, s oznakom „5“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

Ponvory 6 mg film tablete: Bela, okrugla, bikonveksna, film tableta prečnika 8,6 mm, s oznakom „6“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

Ponvory 7 mg film tablete: Crvena, okrugla, bikonveksna, film tableta prečnika 8,6 mm, s oznakom „7“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

Ponvory 8 mg film tablete: Ljubičasta, okrugla, bikonveksna, film tableta prečnika 8,6 mm, s oznakom „8“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

Ponvory 9 mg film tablete: Smeđa, okrugla, bikonveksna, film tableta prečnika 8,6 mm, s oznakom „9“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

Ponvory 10 mg film tablete: Narandžasta, okrugla, bikonveksna, film tableta prečnika 8,6 mm, s oznakom „10“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

Ponvory 20 mg film tablete: Žuta, okrugla, bikonveksna, film tableta prečnika 8,6 mm, s oznakom „20“ na jednoj i lukom sa slovom „A“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Ponvory je indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa relapsnom formom multiple skleroze (RMS), kod kojih je bolest aktivna, definisanom na osnovu kliničkih karakteristika ili radioloških metoda.

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje treba započeti pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju multiple skleroze.

Doziranje

Započinjanje terapije

Lečenje se mora započeti sa pakovanjem za 14-dnevno titriranje (videti odeljak 6.5). Terapija počinje 1. dana jednom tabletom od 2 mg oralno jednom dnevno, posle čega se povećanje doze sprovodi prema planu titracije navedenom na Tabeli 1.

Dan titracije	Dnevna doza
1. i 2. dan	2 mg
3. i 4. dan	3 mg
5. i 6. dan	4 mg
7. dan	5 mg
8. dan	6 mg
9. dan	7 mg
10. dan	8 mg
11. dan	9 mg
12., 13. i 14. dan	10 mg

Ako se titracija doze prekine, mora se postupati prema uputstvu za propuštenu dozu (videti i odeljak 4.2 „Ponovno započinjanje terapije nakon prekida titracije doze ili tokom perioda održavanja“).

Doza održavanja

Nakon što se završi titracija doze (videti i odeljak 4.2 „Započinjanje terapije“), preporučena doza održavanja leka Ponvory je jedna tableta od 20 mg koja se uzima oralno, jednom dnevno.

Ponovno započinjanje terapije nakon prekida titracije doze ili tokom perioda održavanja:

- Ako pacijent propusti manje od 4 uzastopne doze, terapija se nastavlja primenom prve doze koja je propuštena.
- Ako pacijent propusti 4 ili više uzastopnih doza, terapija se ponovopočinje prema planu za 1. dan (2 mg) režima za titraciju (novo pakovanje za titraciju).

Kada se propusti 4 ili više doza ponesimoda tokom perioda titracije ili održavanja, preporučuje se isto praćenje kao sa prvom dozom prilikom započinjanja terapije.

Posebne populacije

Pacijenti starijeg životnog doba

U kliničke studije za ponesimod nisu bili uključeni pacijenti starosti 65 godina i stariji.

Ponesimod treba oprezno propisivati pacijentima od 65 godina i više zbog nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Na osnovu ispitivanja kliničke farmakologije, nije potrebno prilagođavati doze kod pacijenata sa blagim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa A) (videti odeljak 5.2).

Lek Ponvory je kontraindikovano kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa B i C) (videti odeljke 4.3, 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Ponvory kod dece i adolescenata uzrasta do 18 godina nisu utvrđeni. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Ponesimod se primenjuje oralno jednom dnevno. Ponesimod se može uzimati sa hranom ili bez nje (videti odeljak 5.2).

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Stanje imunodeficijencije (videti odeljak 4.4).
- Pacijenti koji su u prethodnih 6 meseci imali infarkt miokarda, nestabilnu anginu, moždani udar, tranzitorni ishemijski atak (TIA), dekompenzovanu srčanu insuficijenciju koja je zahtevala hospitalizaciju ili srčanu insuficijenciju klase III ili IV po klasifikaciji Njujorške asocijacije za srce (NYHA).
- Pacijenti koji imaju antrioventrikularni (AV) blok drugog stepena Mobitz tip II, antrioventrikularni blok trećeg stepena ili sindrom bolesnog sinusa, izuzev u slučaju kada pacijent ima funkcionalni pejsmejker (videti odeljak 4.4).
- Teška aktivna infekcija, aktivne hronične infekcije.
- Aktivni maligniteti.
- Umereno ili teško oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh* klase B ili C).
- Trudnoća i žene u reproduktivnom periodu koje ne koriste efektivnu kontracepciju (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Bradikardija

Započinjanje terapije ponesimodom

Pre započinjanja lečenja ponesimodom, potrebno je svim pacijentima uraditi elektrokardiogram (EKG) kako bi se utvrdilo da li već postoje poremećaji u sprovođenju. Kod pacijenata sa nekim već postojećim stanjima, preporučuje se praćenje nakon primene prve doze (videti u nastavku).

Započinjanje terapije ponesimodom može da izazove prolazno smanjenje srčane frekvence i usporavanje AV sprovodljivosti (videti odeljke 4.8 i 5.1), zbog toga se doza mora postepano povećavati prema shemi titracije, kako bi se dostigla doza održavanja ponesimoda (20 mg) (videti odeljak 4.2).

Posle primene prve doze ponesimoda, smanjenje srčane frekvence obično počinje u roku od jednog sata i dostiže najnižu vrednost u roku od 2-4 sata. Srčana frekvencija se uobičajeno vraća na početne nivoe u roku od 4-5 sati po primeni. Srednja vrednost smanjenja srčane frekvence prvog dana doziranja (2 mg) iznosila je 6 otkucaja u minuti. Sa postepenim povećanjem doze posle prvog dana smanjenje srčane frekvence je manje izraženo, pa nakon 3. dana nema više usporavanja pulsa posle primene doze.

Potreban je oprez kada se ponesimod uvodi kod pacijenata koji primaju terapiju beta-blokatorima zbog dodatnog dejstva na smanjenje srčane frekvence; može da bude potreban privremeni prekid terapije beta-blokatorima pre nego što se započne uvođenje ponesimoda (videti odeljak u nastavku i odeljak 4.5).

Za pacijente koji primaju stabilne doze beta-blokatora, mora se uzeti u obzir srčana frekvencija u mirovanju pre uvođenja terapije ponesimodom. Ako je vrednost pulsa u mirovanju veća od 55 otkucaja u minuti pri hroničnoj terapiji beta-blokatorima, može se uvesti ponesimod. Ako je puls u mirovanju 55 otkucaja u minuti ili manji, terapiju beta blokatorima treba obustaviti dok se ne dobije početni puls veći od 55 otkucaja u minuti. Tada se može započeti terapija ponesimodom, a beta-blokatori se mogu ponovo uvesti nakon što se titracijom ponesimod dovede do ciljane doze održavanja (videti odeljak 4.5). Terapija beta blokatorima se može započeti i kod pacijenata koji su na stabilnoj dozi ponesimoda.

Praćenje nakon primene prve doze kod pacijenata sa određenim već postojećim kardiološkim stanjima

Budući da započinjanje terapije ponesimodom može da dovede do pada broja otkucaja srca u minuti (puls), preporučuje se 4-satno praćenje kada se primenjuje prva doza kod pacijenata sa sinusnom bradikardijom [puls manji od 55 otkucaja u minutu], AV blokom prvog ili drugog stepena [Mobitz tip I], ili infarktom miokarda u anamnezi, kao i sa srčanom insuficijencijom koja je nastupila više od 6 meseci pre započinjanja terapije i koji su u stabilnom stanju (videti odeljak 5.1).

Prvu dozu ponesimoda treba primeniti u uslovima u kojima je na raspolaganju sve što je neophodno za adekvatno reagovanje u slučaju pojave simptomatske bradikardije. Pacijenta treba pratiti 4 sata posle ove prve doze zbog mogućih znakova i simptoma bradikardije, pri čemu treba najmanje jednom u sat vremena meriti puls i krvni pritisak. Kod ovih pacijenata potrebno je uraditi EKG na kraju ovog 4-satnog perioda opservacije.

Dodatno praćenje, i po isteku ovog 4-satnog perioda preporučuje se u slučaju prisustva bilo kog od sledećih poremećaja (čak i ako nema simptoma), pa praćenje treba nastaviti dok se ti poremećaji ne povuku:

- Puls 4 sata posle primenjene doze je i dalje manji od 45/min
- Puls 4 sata posle primenjene doze je na najnižem nivou od uzimanja doze, što govori da maksimalno farmakodinamsko dejstvo na srce još nije dostignuto
- EKG 4 četiri sata posle primenjene doze pokazuje novonastali AV blok drugog ili većeg stepena

Ako posle primenjene doze dođe do razvoja simptomatske bradikardije, bradiaritmije ili simptoma povezanih sa srčanim sprovođenjem, ili ako EKG 4 sata posle doze pokaže novonastali AV blok drugog ili većeg stepena ili QTc interval veći ili jednak 500 ms, potrebno je uvesti odgovarajuće mere, početi kontinuirani EKG monitoring, i taj monitoring nastaviti dok se simptomi ne povuku ako nije potrebna nikakva farmakološka terapija. Ako je farmakološka terapija potrebna nastaviti monitoring tokom noći i ponoviti 4-satni period praćenja i posle druge doze.

Pre uvođenja ponesimoda, kod sledećih pacijenata potrebno je dobiti savet kardiologa, da bi se utvrdio sveukupni rizik i najadekvatnija strategija monitoringa:

- Kod pacijenata sa značajnim produženjem QT intervala (QTc veći od 500 ms) ili koji već uzimaju lekove za produženje QT intervala za koje je poznato da imaju aritmogene osobine (rizik od *torsades de pointes*)
- Kod pacijenata sa atrijalnim flaterom/fibrilacijom ili aritmijama koji se leče antiaritmikima klase Ia (npr., kinidin, prokainamid) ili klase III (npr., amiodaron, sotalol) (videti odeljak 4.5)
- Kod pacijenata sa nestabilnom ishemijskom bolešću srca, dekompenzovanom srčanom insuficijencijom koja je počela pre više od 6 meseci u odnosu na započinjanje ove terapije, sa zastojem srca u anamnezi, cerebrovaskularnom bolešću (TIA, moždani udar više od 6 meseci pre započinjanja terapije) i nekontrolisanom hipertenzijom, ova terapija se ne preporučuje, jer ovi pacijenti mogu loše da podnose značajnu bradikardiju
- Kod pacijenata sa AV blokom drugog stepena, Mobitz tip II, ili višeg stepena, sindromom bolesnog sinusa ili sino-atrijalnim srčanim blokom (videti odeljak 4.3)
- Kod pacijenata sa rekurentnom sinkopom ili simptomatskom bradikardijom u anamnezi.
- Kod pacijenata koji paralelno primaju lekove koji usporavaju puls (npr., beta-blokatori, nedihidropiridinski blokatori kalcijumskih kanala - diltiazem i verapamil, i druge lekove koji mogu da usporavaju puls, kao što je digoksin) (videti prethodno i odeljak 4.5), razmislite o potencijalnoj potrebi da se pređe na lekove koji ne usporavaju puls. Istovremena upotreba ovih lekova tokom uvođenja ponesimoda može da bude povezana sa teškom bradikardijom i srčanim blokom.

Infekcije

Rizik od infekcija

Ponesimod izaziva dozno zavisno smanjenje broja perifernih limfocita na 30-40% početnih vrednosti zbog reverzibilne sekvencijalne limfocitopenije u limfoidnim tkivima. Zbog toga ponesimod može da poveća rizik od infekcija (videti odeljak 4.8). Zabeleženi su slučajevi životno ugrožavajućih infekcija i retkih infekcija sa smrtnim ishodom u vezi sa modulatorima sfingozin 1-fosfat (S1P) receptora.

Pre započinjanja terapije ponesimodom, treba pregledati rezultate nedavno urađene (tj. u prethodnih 6 meseci ili po obustavi prethodne terapije) kompletne krvne slike (KKS) sa diferencijalnom slikom (leukocitarnom formulom) (uključujući i broj limfocita). Preporučuje se i da se KKS periodično kontroliše tokom terapije. Apsolutni broj limfocita $<0,2 \times 10^9/L$, ako se potvrdi, treba da dovede do obustave terapije ponesimodom sve dok vrednosti ne dostignu $>0,8 \times 10^9/L$ kada može da se razmotri ponovno uvođenje ponesimoda.

Započinjanje terapije ponesimodom treba odložiti kod pacijenata sa teškim aktivnim infekcijama dok se one ne izleče.

Efektivne dijagnostičke i terapijske strategije treba koristiti kod pacijenata sa simptomima infekcije dok su na terapiji. O obustavi terapije ponesimodom treba razmišljati ako pacijent razvije neku tešku infekciju.

U razvojnom programu, farmakodinamička dejstva, kao što je dejstvo na smanjivanje broja perifernih limfocita, vratila su se na normalu u roku od nedelju dana po obustavi ponesimoda. U ispitivanju OPTIMUM, broj perifernih limfocita vratio se na normalu u roku od 2 nedelje po obustavi ponesimoda, što je bila prva procenjivana vremenska tačka. Pažljivo praćenje na znake i simptome infekcije treba nastaviti još 1-2 nedelje pošto se obustavi primena ponesimoda (videti u nastavku i odeljak 4.8).

Infekcije herpes virusom

U programu razvoja ponesimoda zabeleženi su i slučajevi infekcije herpes virusom (videti odeljak 4.8).

Pacijente koji nemaju medicinsku zvaničnu potvrdu da su preležali varicelu (ovčije boginje) ili nemaju dokumentaciju da su završili ceo ciklus vakcinacije protiv varicela zoster virusa (VZV) treba testirati

na antitela protiv VZV pre nego što se ova terapija započne. Pre nego što se započne terapija ponesimodom, kod pacijenata koji su negativni na antitela preporučuje se kompletna vakcinacije protiv varicelle. Terapiju ponesimodom treba odložiti za 4 nedelje posle ove vakcinacije da se omogući razvoj punog dejstva vakcinacije. Videti u nastavku odeljak o vakcinacijama.

Kriptokokne infekcije

Slučajevi kriptokoknog meningitisa (CM) i diseminovane kriptokokne infekcije sa smrtnim ishodom zabeleženi su sa drugim modulatorima S1P receptora. U programu razvoja ponesimoda nije zabeležen nijedan slučaj CM kod pacijenata koji su primali ovaj lek. Lekari treba da pažljivo prate kliničke znake i simptome koji bi ukazali na CM. Pacijente sa znacima ili simptomima koji odgovaraju kriptokoknoj infekciji treba brzo podvrgnuti dijagnostičkoj proceni i terapiji. Terapiju ponesimodom treba odložiti dok se ne isključi kriptokokna infekcija. Ako se dijagnostikuje CM, potrebno je uvesti odgovarajuću terapiju.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) je jedna oportunistička virusna infekcija mozga izazvana virusom JC (JCV) koja se tipično javlja kod imunološki kompromitovanih pacijenata, i obično dovodi do smrti ili teške onesposobljenosti. Tipični simptomi koji se povezuju sa PML su raznoliki, razvijaju se tokom nekoliko dana ili nedelja i uključuju progresivnu slabost jedne strane tela ili trapavost udova, poremećaje vida i promene mišljenja, pamćenja i orijentacije koji dovode do konfuznosti i promene ličnosti.

U programu razvoja ponesimoda nije zabeležen nijedan slučaj PML kod pacijenata koji su primali ovaj lek, ali je PML zabeležena kod pacijenata koji su primali jedan modulator receptora S1P i druge terapije za multiple sklerozu (MS) i povezuje se sa nekim faktorima rizika (npr., imunološki kompromitovani pacijenti, politerapija imunosupresivima). Lekari treba da pažljivo posmatraju kako bi uočili kliničke simptome ili nalaze snimanja magnetnom rezonancom koji ukazuju na PML. Nalazi snimaka MR mogu da biti očigledni pre kliničkih znakova ili simptoma. Ako se posumnja na PML treba obustaviti terapiju ponesimodom dok se PML ne isključi. Ako se pak potvrdi, ponesimod treba obustaviti.

Prethodne i paralelne terapije antineoplastičnim, imunomodulatornim ili imunosupresivnim lekovima
Kod pacijenata koji uzimaju antineoplastične, imunomodulatorne ili imunosupresivne lekove (uključujući kortikosteroide) ili ako postoji istorija uzimanja ovakvih lekova, treba uzeti u obzir i moguća nenameravana dodatna dejstva na imunološki sistem pre nego što se započne terapija ponesimodom (videti odeljak 4.5).

Kada se prelazi sa lekova koji imaju produženo imunološko dejstvo, moraju se uzeti u obzir poluvreme eliminacije i mehanizam dejstva tih lekova kako bi se izbegla neočekivana dodatna dejstva na imunološki sistem, a da se istovremeno na minimum svede rizik od reaktivacije bolesti, kada se uvodi ponesimod.

Farmakokinetička/farmakodinamička modelovanja ukazuju da se broj limfocita vraća u normalne raspone kod >90% zdravih ispitanika u roku od nedelju dana po obustavi terapije ponesimodom (videti odeljak 5.1). U programu razvoja, farmakodinamička dejstva, kao što je smanjivanje broja perifernih limfocita, vraćao se na normalu u roku od nedelju dana posle poslednje doze.

Upotreba imunosupresivnih lekova može da dovede do dodatnih dejstava na imunološki sistem, pa se zato ne smeju koristiti do nedelju dana posle poslednje doze ponesimoda (videti odeljak 4.5).

Vakcinacije

Nema dostupnih kliničkih podataka o efikasnosti i bezbednosti vakcinacije kod pacijenata koji uzimaju ponesimod. Vakcinacije mogu da budu manje efikasne, ako se daju tokom terapije ponesimodom. Izbegavajte upotrebu živih atenuisanih vakcina dok pacijenti uzimaju ponesimod. Ako je potrebna imunizacija živom oslabljenom vakcinom, terapiju ponesimodom treba prekinuti nedelju dana pre i još 4 nedelje posle planirane vakcinacije.

Makularni edem

Ponesimod povećava rizik od makularnog edema (videti odeljak 4.8). Oftalmološka procena očnog dna, uključujući i makulu, preporučuje se kod svih pacijenata pre započinjanja terapije i opet uvek kada pacijent prijavi ma kakvu promenu u vidu dok je na terapiji ponesimodom.

Na osnovu iskustva iz kliničkih ispitivanja sa pacijentima na svim dozama ponesimoda, stopa makularnog edema je bila 0,7%, a većina ovih pacijenata imala je ranije prisutne faktore rizika ili komorbiditete. Većina ovih slučajeva zabeležena je u prvih 6 meseci terapije.

Terapiju ponesimodom ne treba započinjati kod pacijenata sa makularnim edemom dok se on ne povuče.

Nastavak terapije ponesimodom kod pacijenata sa edemom makule nije procenjivan. Pacijente koji dođu sa vidnim simptomima edema makule treba pregledati, pa ako se makularni edem potvrdi, terapiju ponesimodom treba obustaviti. Odluka o tome da li ponesimod treba ponovo uvesti pošto se edem povuče treba da uzme u obzir potencijalne koristi i rizike za svakog pojedinog pacijenta.

Makularni edem kod pacijenata koji u anamnezi imaju uveitis ili diabetes mellitus

Pacijenti sa uveitisom u anamnezi ili diabetes mellitusom su u povećanom riziku od makularnog edema tokom terapije modulatorima S1P receptora. Prema tome, te pacijente treba podvrgavati redovnim pregledima očnog dna, uključujući i makulu, pre nego što se započne terapija ponesimodom, a potom ih kontrolisati dok pacijent prima ovu terapiju.

Respiratorna dejstva

Dozno-zavisna smanjenja forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1) i smanjenje difuzionog kapaciteta pluća za ugljen monoksid (DL_{CO}) zabeleženi su kod pacijenata na terapiji ponesimodom uglavnom tokom prvog meseca po započinjanju terapije (videti odeljak 4.8). Respiratorni simptomi povezani sa terapijom ponesimodom mogu se neutralizovati primenom kratko delujućih beta2 agonista.

Ponesimod treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa teškom respiratornom bolešću, plućnom fibrozom i hroničnom opstruktivnom bolešću pluća. Spirometrijsku procenu disajne funkcije treba sprovesti tokom terapije ponesimodom, ako je klinički indikovano.

Disfunkcija jetre

Kod pacijenata na terapiji ponesimodom može da dođe do povećanja vrednosti transaminaza (videti odeljak 4.8). Pre započinjanja lečenja ponesimodom potrebno je imati nedavno urađene (tj. u poslednjih 6 meseci) rezultate vrednosti transaminaza i bilirubina.

Pacijente koji dobiju simptome koji ukazuju na disfunkciju jetre, kao što su neobjašnjive mučnine, povraćanje, abdominalni bol, zamor, anoreksija, osip sa eozinofilijom, ili žutica i/ili tamno prebojeni urin tokom terapije, treba pažljivo pratiti da bi se uočili znaci hepatotoksičnosti. Ponesimod treba obustaviti ako se potvrdi teže oštećenje funkcije jetre (na primer ako vrednost ALT bude veća od trostruke vrednosti gornje granice normale - GGN i ukupni bilirubin bude veći od dvostruke GGN).

Iako nema podataka koji bi utvrdili da su pacijenti sa već postojećom bolešću jetre u povećanom riziku od razvoja povišenih vrednosti funkcionalnih testova jetre kada uzimaju ponesimod, potreban je oprez kada se ponesimod koristi kod pacijenata sa težim oboljenjem jetre u anamnezi (videti odeljak 4.2).

Povišeni krvni pritisak

Blaži reverzibilni porast krvnog pritiska (srednja vrednost promene manja od 3 mmHg) zabeležen je kod pacijenata lečenih ponesimodom (videti odeljak 4.8). Krvni pritisak treba redovno kontrolisati tokom lečenja ponesimodom i odgovarajuće lečiti.

Kutane neoplazme

Postoji potencijalni rizik od maligniteta kože (videti odeljak 4.8), pa pacijente koji primaju ponesimod treba upozoriti da se ne izlažu sunčevoj svetlosti bez zaštite. Ti pacijenti ne smeju paralelno da primaju fototerapiju UV-B-zračenjem ili PUVA-fotohemioterapiju.

Žene u reproduktivnom periodu

Na osnovu ispitivanja na životinjama, **ponesimod** može da naškodi fetusu. Zbog rizika po fetus, ponesimod je kontraindikovano kod trudnica i žena u reproduktivnom periodu, a ne koriste efektivnu kontracepciju (videti odeljke 4.3 i 4.6). Pre započinjanja terapije kod žena u reproduktivnom periodu mora se dobiti negativan test na trudnoću (videti odeljak 4.6). Budući da je potrebno otprilike nedelju dana da se ponesimod potpuno eliminiše iz tela, žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efektivnu kontracepciju da izbegavaju trudnoću sve dok primaju ponesimod i još nedelju dana pošto ovu terapiju prekinu.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Retki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) zabeleženi su kod pacijenata koji primaju modulator receptora S1P. Ovakvi događaji nisu prijavljeni kod pacijenata koji su u programu razvoja primali ponesimod. Međutim, ako se kod pacijenta koji prima ponesimod pojave ma kakvi neočekivani neurološki ili psihijatrijski simptomi/znaci (npr., kognitivni deficiti, promene u ponašanju, kortikalni poremećaji vida, ili ma koji drugi neurološki kortikalni simptomi/znaci), svi simptomi/znaci koji ukazuju na porast intrakranijalnog pritiska ili ubrzano neurološko pogoršanje, lekar treba brzo da zakaže kompletan fizikalni i neurološki pregled i eventualno snimanje MR. Simptomi PRES su obično reverzibilni, ali mogu da progrediraju do ishemijskog moždanog udara ili cerebralne hemoragije. Odlaganje dijagnoze i terapije može da dovede do trajnih neuroloških posledica. Ako se posumnja na PRES, ponesimod treba obustaviti.

Ponovna pojava aktivne bolesti po obustavljanju ponesimoda

Teške egzacerbacije bolesti uključujući i ponovnu pojavu sada još jačih simptoma (engl. *rebound*) retko se prijavljuju posle obustave modulatora receptora S1P. Mogućnost teške egzacerbacije bolesti treba imati u vidu kada se prekine terapija ponesimodom. Pacijente treba pratiti da bi se uočila eventualna pojava teške egzacerbacije ili ponovne visoke aktivnosti bolesti po obustavi ponesimoda, kada po potrebi treba uvesti odgovarajuću terapiju (videti prethodno).

Pomoćne supstance

Laktoza

Lek Ponvory sadrži laktozu (videti odeljak 2). Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozo-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Antineoplastične, imunomodulatorne ili imunosupresivne terapije

Ponesimod nije ispitivan u kombinaciji sa antineoplastičnim, imunomodulatornim ili imunosupresivnim terapijama. Oprez je potreban kada se primenjuju paralelno zbog rizika od aditivnih dejstva na imunski sistem tokom takve terapije i u nedeljama nakon njene primene (videti odeljak 4.4).

Antiaritmici, lekovi za produžavanje QT intervala, lekovi koji mogu da usporu puls

Ponesimod nije ispitivan kod pacijenata koji uzimaju lekove za produžavanje QT intervala (videti odeljak 4.4).

Beta-blokatori

Negativno hronotropino dejstvo istovremene primene ponesimoda i propranolola procenjivano je u posebnom farmakodinamičkom ispitivanju bezbednosti. Dodavanje ponesimoda propranololu u stanju ravnoteže imalo je aditivno dejstvo na srčanu frekvencu (puls).

U ispitivanju interakcije lekova, ponesimod je uveden tiracijom do pune doze (videti odeljak 4.2) ispitanicima koji primaju propranolol (80 mg) jednom dnevno u stanju dinamičke ravnoteže. U poređenju sa monoterapijom ponesimodom, kombinacija sa propranololom posle prve doze ponesimoda (2 mg) dovela je do smanjenja srednje brzine rada srca za 12,4 otkucaja u minutu (90% CI: -15,6 do -9,1), a po titraciji, posle dostizanja pune doze ponesimoda (20 mg) za 7,4 otkucaja u minutu (90% CI: -10,9 do -3,9) srednje vrednosti srčane frekvence. Nisu zabeležene značajnije promene u farmakokinetici ponesimoda ili propranolola.

Vakcine

Vakcinacije mogu biti manje efikasne ako se primenjuju tokom lečenja ponesimodom i najviše 1 nedelju nakon njegovog prekida (videti odeljak 4.4).

Upotreba živih atenuisanih vakcina može da nosi rizik od infekcija i zato ih treba izbegavati tokom lečenja ponesimodom i najviše 1 nedelju nakon njegovog prekida (videti odeljak 4.4).

Dejstva drugih lekova na ponesimod

Malo je verovatno da će lekovi koji su inhibitori glavnih enzima CYP ili UGT da utiču na farmakokinetiku ponesimoda (videti odeljak 5.2).

Istovremena primena ponesimoda sa jakim induktorima više metaboličkih puteva ponesimoda (videti odeljak 5.2) može smanjiti sistemsku izloženost ponesimodu. Nije jasno da li je ovo smanjenje klinički značajno.

Ponesimod nije supstrat transportera P-gp, BCRP, OATP1B1 ili OATP1B3. Malo je verovatno da će lekovi koji su inhibitori tih transportera uticati na farmakokinetiku ponesimoda.

Dejstva ponesimoda na druge lekove

Nije verovatno da će ponesimod i njegovi metaboliti da pokažu značajan klinički relevantan potencijal za interakciju sa lekovima u smislu dejstva na enzime CYP ili UGT, ili transportere (videti odeljak 5.2).

Oralni kontraceptivi

Paralelna primena ponesimoda sa nekim oralnim hormonskim kontraceptivom (koji sadrži 1 mg noretisterona/noretindrona i 35 mikrograma etinil estradiola) nije pokazala nikakvu klinički relevantnu farmakokinetičku interakciju sa ponesimodom. Zato se ne očekuje se da istovremena upotreba ponesimoda smanji efikasnost hormonskih kontraceptiva. Nisu sprovedena nikakva ispitivanja interakcija sa oralnim kontraceptivima koji sadrže druge progestogene; međutim, ne očekuje se da ponesimod ima dejstvo na izlaganje ovim hormonima.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija rađena su samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu /Kontracepcija kod žena

Lek Ponvory je kontraindikovan kod žena u reproduktivnom periodu, a ne koriste efektivnu kontracepciju (videti odeljak 4.3). Pre započinjanja terapije lekom Ponvory kod žena u reproduktivnom periodu mora se dobiti negativan test na trudnoću, a žena se mora upozoriti na mogućnost ozbiljnog rizika po fetus i potrebu za efektivnom kontracepcijom tokom lečenja ponesimodom. Budući da je potrebno otprilike nedelju dana da se ponesimod potpuno eliminiše iz tela pošto prestane da se uzima, potencijalni rizik može da traje duže, pa žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efektivnom kontracepciju tokom ovog perioda (videti odeljak 4.4).

Posebne mere su takođe uključene u Kontrolnu listu zdravstvenih radnika. Ove mere se moraju implementirati pre nego što se ponesimod propiše pacijentkinjama i tokom lečenja.

Prilikom prekida terapije ponesimodom zbog planiranja trudnoće treba uzeti u obzir mogući povratak aktivnosti bolesti (videti odeljak 4.4).

Trudnoća

Lek Ponvory je kontraindikovan tokom trudnoće (videti odeljak 4.3). Iako nema podataka u upotrebi ponesimoda kod trudnica, ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Ako žena ostane trudna tokom terapije, ponesimod se mora odmah obustaviti. Neophodno je dati medicinski savet o riziku od štetnih dejstava na fetus koji se povezuju sa ovom terapijom (videti odeljak 5.3), i potrebno je obavljati dalje kontrolne preglede.

Na osnovu kliničkog iskustva kod pacijentkinja koje su primale drugi modulator receptora S1P njihova upotreba je povezana sa povećanim rizikom od težih kongenitalnih malformacija.

Dojenje

Nije poznato da li se ponesimod ili njegovi metaboliti izlučuju u majčinom mleku. Jedno ispitivanje na ženama pacova u laktaciji pokazala je da se ponesimod izlučuje u mleku (videti odeljak 5.3). Rizik po novorođenče/odojče se ne može isključiti. Lek Ponvory se ne treba koristiti tokom dojenja.

Fertilitet

Dejstvo ponesimoda na fertilitet nije proučavano kod ljudi. Podaci iz prekliničkih ispitivanja ne ukazuju na povećani rizik od smanjene fertiliteta sa upotrebom ponesimoda (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Ponvory nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije na lek su nazofaringitis (19,7%), povišene vrednosti alanin aminotransferaze (17,9%) i infekcija gornjih disajnih puteva (11%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije zabeležene sa ponesimodom u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima i nekontrolisanim proizvođačima ispitivanja prikazane su po učestalosti, počevši od najčešćih, a učestalosti su definisane po sledećoj konvenciji: veoma česte (>1/10); česte (>1/100 do <1/10); povremene (>1/1000 do <1/100); retke (>1/10000 do <1/1,000); veoma retke (<1/10000); nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 2: Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	Veoma česte	Česte	Povremene
Infekcije i infestacije	nazofaringitis, infekcija gornjih disajnih puteva	infekcija urinarnog trakta, bronhitis, grip, rinitis, infekcija disajnih puteva, virusna infekcija disajnih puteva, faringitis, sinusitis, virusna infekcija, herpes zoster, laringitis, pneumonija	
Poremećaji krvi i limfatičkog sistema		limfopenija, smanjeni broj limfocita	
Psihijatrijski poremećaji		depresija, nesanicna, anksioznost	
Poremećaji nervnog sistema		vrtoглаvica, hipoesteziја, pospanost, migrena	
Poremećaji oka		makularni edem	
Poremećaji uha i lavirinta		Vertigo	
Kardiološki poremećaji			bradikardija
Vaskularni poremećaji		hipertenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		dispneја, kašalj	
Gastrointestinalni poremećaji		dispepsija	suva usta
Poremećaji koštanomišićnog i vezivnog tkiva		bol u leđima, artralgiја, bol u udovima, iščašenја ligamenata	otok zglobova
Opšti poremećaji i stanја na mestu primene		zamor, pireksija, periferni, edem, neprijatnost u plućima	
Ispitivanja	povišeni nivo alanin aminotransferaze	Povišena vrednosti aspartat aminotransferaze, hiperholesterolemija, povišena vrednost enzima jetre, povišeni C-reaktivni protein, povišene transaminaze, povišeni holesterol u krvi	hiperkalemija

Opis odabranih neželjenih reakcija

Bradikardija

U ispitivanju OPTIMUM faze 3 (videti odeljak 5.1), bradikardija na početku terapije (sinusna bradikardija/puls manji od 50/min na EKG-u 1. dana) zabeležena je kod 5,8% pacijenata lečenih ponesimodom u poređenju sa 1,6% onih koji su primali teriflunomid 14 mg. Pacijenti kod kojih je zabeležena bradikardija po pravilu su bili asimptomatski. Bradikardija se povukla kod svih pacijenata bez intervencije i nije zahtevala obustavu primene ponesimoda. Prvog dana 3 pacijenta lečena ponesimodom imali su asimptomatsko smanjenje srčane frekvence posle primene doze na 40 otkucaja u minuti ili niže; Sva tri pacijenta imali su početni puls niži od 55/min.

Započinjanje primene ponesimoda bilo je povezano sa prolaznim usporenjem AV sprovođenja koje je pratilo isti vremenski obrazac kao zabeleženo usporenje pulsa tokom titracije doze. Usporavanje AV sprovođenja manifestovano je kao AV blok prvog stepena (produženi PR interval na EKG-u), zabeležen kod 3,4% pacijenata koji su primali ponesimod i kod 1,2% pacijenata koji su primali teriflunomid 14 mg u ispitivanju OPTIMUM. U ispitivanju OPTIMUM nisu zabeleženi slučajevi AV bloka drugog stepena, Mobitz tip I (*Wenckebach*). Poremećaji provodljivosti su po pravilu bili prolazni, asimptomatski i povlačili su se u roku od 24 sata, bez intervencije, i nisu iziskivali obustavu lečenja ponesimodom.

Infekcije

U ispitivanju faze 3 OPTIMUM (videti odeljak 5.1), ukupna stopa infekcija bila je slična kod pacijenata koji su primali ponesimod i onih koji su primali teriflunomid 14 mg (54,2% u odnosu na 52,1%). Nazofaringitis i virusne infekcije bili su češći kod pacijenata na terapiji ponesimodom. Ozbiljne ili teške infekcije javljale su se po stopi od 1,6% kod pacijenata koji su primali ponesimod u poređenju sa 0,9% onih koji su primali teriflunomid 14 mg.

U ispitivanju OPTIMUM stopa herpetičnih infekcija nije se razlikovala kod pacijenata koji su primali ponesimod i onih koji su primali teriflunomid 14 mg (4,8%).

Smanjeni broj limfocita u krvi

U ispitivanju OPTIMUM 3,2% pacijenata koji su primali ponesimod imali su smanjeni broj limfocita u krvi ispod $0,2 \times 10^9/L$ u poređenju ni sa jednim od pacijenata koji su primali teriflunomid 14 mg. Broj limfocita obično se vratio na vrednosti preko $0,2 \times 10^9/L$ dok su pacijenti ostajali na terapiji ponesimodom.

Makularni edem

U ispitivanju OPTIMUM, makularni edem je zabeležen kod 1,1% pacijenata koji su primali ponesimod u poređenju ni sa jednim od pacijenata koji su primali teriflunomid 14 mg.

Porast vrednosti enzima jetre

U ispitivanju OPTIMUM, vrednosti ALT su rasle do tri i pet puta većih od gornje granice normale (GGN) kod 17,3% i 4,6% pacijenata koji su primali ponesimod u poređenju sa 8,3% i 2,5% pacijenata koji su primali teriflunomid 14 mg. Vrednosti ALT je rasla do 8 puta većih od GGN kod 0,7% pacijenata koji su primali ponesimod u poređenju sa 2,1% kod pacijenata koji su primali teriflunomid 14 mg. Većina ovih skokova vrednosti zabeležena je 6 ili 12 meseci po započinjanju terapije. Vrednosti ALT vratile su se na normalu po obustavi ponesimoda. Većina slučajeva porasta vrednosti ALT $>3 \times GGN$ normalizovana je nastavkom terapije ponesimoda, a u preostalim slučajevima do normalizacije je došlo obustavom terapije. U kliničkim ispitivanjima, ponesimod je obustavljan ako je porast bio veći od trostruke vrednosti i pacijent pokazivao simptome povezane sa disfunkcijom jetre.

Epileptični napadi

U ispitivanju OPTIMUM, pojava epileptičnih napada zabeležena je kod 1,4% pacijenata koji su primali ponesimod u poređenju sa 0,2% kod pacijenata koji su primali teriflunomid 14 mg. Nije poznato da li su ovi događaji povezani sa dejstvima MS, sa ponesimodom ili kombinacijom oba faktora.

Respiratorna dejstva

Dozno zavisna smanjenja forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1) zabeležena su kod pacijenata lečenih ponesimodom (videti odeljak 4.4). U ispitivanju OPTIMUM, veći procenat pacijenata koji su primali ponesimod (19,4%) imao je smanjenje veće od 20% u odnosu na početne vrednosti predviđenog FEV1 u poređenju sa 10,6% kod pacijenata koji su primali teriflunomid 14 mg. Ovo smanjenje procenta predviđenog FEV1 u odnosu na početne vrednosti, posle 2 godine, iznosilo je 8,3% kod pacijenata koji su primali ponesimod u poređenju sa 4,4% kod pacijenata koji su primali teriflunomid 14 mg. Izgleda da su promene u FEV1 i DLCO delimično reverzibilne po obustavi terapije. U ispitivanju OPTIMUM, 7 pacijenata je prestalo da uzima ponesimod zbog neželjenih dejstava na pluća (dispneja). Ponesimod je ispitivan kod pacijenata sa MS sa blagom do umerenom astmom ili hroničnom opstruktivnom bolešću pluća. Promene vrednosti FEV1 bile su slične u ovoj podgrupi kao u podgrupi pacijenata bez plućnih oboljenja na početku ispitivanja.

Povišeni krvni pritisak

U ispitivanju OPTIMUM, kod pacijenata lečenih ponesimodom zabeležen je prosečan porast sistolnog krvnog pritiska od 2,9 mmHg odnosno i 2,8 mmHg dijastolnog, u poređenju sa porastom od 2,8 mmHg i 3,1 mmHg kod pacijenata koji su primali teriflunomid 14 mg. Porast krvnog pritiska sa ponesimodom prvi put je otkriven približno mesec dana po započinjanju lečenja i održavao se sa nastavkom terapije. Vrednosti krvnog pritiska po obustavi ponesimoda ukazuju na reverzibilnost. Hipertenzija je zabeležena kao neželjena reakcija kod 10,1% kod pacijenata lečenih ponesimodom i kod 9,0% pacijenata koji su primali teriflunomid 14 mg.

Kutane neoplazme

U ispitivanju OPTIMUM, zabeležen je jedan slučaj malignog melanoma i dva slučaja karcinoma bazalnih ćelija (0,4%) kod pacijenata koji su primali ponesimod u poređenju sa jednim slučajem karcinoma bazalnih ćelija (0,2%) kod pacijenata koji su primali teriflunomid 14 mg. Kod primene drugih modulatora S1P receptora prijavljen je povećan rizik od kutanih maligniteta.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi i znaci

Kod pacijenata sa predoziranjem ponesimoda, posebno kada se terapija uvodi, odnosno ponovo uvodi, važno je da se prate znaci i simptomi bradikardije kao i pojava AV bloka provodljivosti, što može da uključi i monitoring preko noći. Potrebno je redovno merenje pulsa i krvnog pritiska i treba uraditi EKG (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.1).

Terapija

Nema posebnog antidota za ponesimod. Dijaliza i izmena plazme ne dovode do značajnijeg uklanjanja ponesimoda iz tela. Usporavanje pulsa izazvano ponesimodom može se neutralizovati atropinom.

U slučaju predoziranja, ponesimod treba obustaviti i uvesti opšte potporne mere sve dok se klinička toksičnost ne smanji ili potpuno ne povuče. Savetuje se da se kontaktira centar za kontrolu trovanja da se dobiju najnovije preporuke za reagovanje u slučaju predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, selektivni imunosupresivi
ATC šifra: L04AA50

Mehanizam dejstva

Ponesimod je modulator receptora 1 sfingozin 1-fosfata (S1P). Ponesimod se sa velikim afinitetom vezuje za receptor 1 S1P koji se nalazi na limfocitima.

Ponesimod blokira sposobnost limfocita da izađu iz limfnih čvorova i smanjuje broj limfocita u perifernoj krvi. Mehanizam kojim ponesimod vrši svoje terapijsko dejstvo kod multiple skleroze možda uključuje i smanjenje migracije limfocita u centralni nervni sistem.

Farmakodinamska dejstva

Imunski sistem

Kod zdravih dobrovoljaca, ponesimod indukuje dozno zavisno smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi od pojedinačne doze od 5 mg nadalje, gde se najveće smanjenje beleži 6 sati posle doze, uzrokovano reverzibilnom sekvestracijom limfocita u limfoidnim tkivima. Posle 7 dnevnih doza od 20 mg, najveće smanjenje apsolutnog srednjeg broja limfocita bilo je na vrednost od 26% početne (650 ćelija/mikrolitru), koje se beleži 6 sati posle primene. Potvrđen je utican na podtipove B ćelija u perifernoj krvi [CD19+] i T ćelija [CD3+], T- *helper* ćelija [CD3+CD4+], i T-citotoksičnih ćelija [CD3+CD8+], ali nema dejstva na NK ćelije. T- *helper* ćelije su bile osetljivije na dejstvo ponesimoda od T-citotoksičnih ćelija.

Farmakokinetičko/farmakodinamičko modelovanje ukazuje na to da se broj limfocita vraća na normalni raspon kod >90% zdravih ispitanika u roku od nedelju dana po obustavi terapije. U razvojnom programu, broj perifernih limfocita vraćao se u normalni raspon u roku od nedelju dana po obustavi ponesimoda.

U ispitivanju OPTIMUM, broj limfocita vraćao se u normalni raspon kod 94% pacijenata i na vrednost preko $0,8 \times 10^9$ ćelija/L kod 99% pacijenata na prvoj zakazanoj kontrolnoj poseti (15. dan) po obustavi ponesimoda.

Puls i srčani ritam

Po započinjanju terapije ponesimod izaziva prolazno dozno zavisno usporavanje pulsa i smanjenje AV sprovodljivosti (videti odeljak 4.4). Usporavanje pulsa dostiže plato pri dozama ≥ 40 mg, a bradiaritmijski događaji (AV blokovi) otkrivani su sa većom incidencom kada je terapija ponesimodom poređena sa placebom. Ovo dejstvo počinje u prvom satu po primeni leka i dostiže maksimum 2-4 sata posle ove doze, a puls se po pravilu vraća na početne vrednosti u roku od 4-5 sati posle doze prvog dana i to dejstvo se smanjuje sa ponovljenom primenom, što ukazuje na razvoj tolerancije.

Postepenom titracijom ponesimoda naviše, smanjenje pulsa je manje izraženo, pa nisu zabeleženi slučajevi AV blokova drugog stepena, tipa Mobitz II ili višeg stepena.

Usporavanje pulsa izazvano ponesimodom može se neutralisati atropinom.

Dejstvo na QT/QTc interval i elektrofiziologiju srca

U sveobuhvatnom ispitivanju QT intervala pri suprat terapijskim dozama od 40 mg i 100 mg ponesimoda u stanju ravnoteže (2 puta, odnosno 5 puta većim od preporučene doze održavanja), terapija

ponesimodom dovela je do blagog produžetka individualno korigovanog QT intervala (QTcI), sa gornjom granicom dvostranog intervala pouzdanosti (CI) 90% na 11,3 ms (40 mg) i 14,0 ms (100 mg). Nije bilo doslednog signala povećane incidence ekstremnih vrednosti QTcI povezanih sa terapijom ponesimodom, ni u obliku apsolutnih vrednosti, niti u promeni u odnosu na početne vrednosti. Na osnovu odnosa koncentracije i dejstva, ne očekuje se nikakvo klinički relevantno dejstvo na QTc interval pri terapijskoj dozi od 20 mg (videti odeljak 4.4).

Funkcija pluća

Dozno zavisno smanjenje apsolutnog forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi zabeleženo je kod ispitanika lečenih ponesimodom i bilo je veće nego kod ispitanika koji su primali placebo (videti odeljak 4.8).

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost ponesimoda procenjavana je u ispitivanju faze 3, OPTIMUM, multicentričnom, randomizovanom, dvostruko-slepom, aktivnim lekom kontrolisanom ispitivanju superiornosti u paralelnim grupama kod pacijenata sa relapsnom MS (RMS) koji su lečeni 108 nedelja. Ovo ispitivanje uključivalo je pacijente sa relapsnim tokom MS od samog početka (RRMS ili SPMS sa superimponiranim relapsima) i skorom od 0 do 5,5 na Proširenoj skali stanja onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS), koji su imali najmanje jedan relaps tokom prethodne godine, ili dva relapsa u prethodne dve godine, ili najmanje jednu gadolinijumom pojačanu (Gd+) leziju na mozgu na snimku MR u proteklih 6 meseci ili na samom početku ispitivanja.

Pacijenti su randomizovani da primaju jednom dnevno ponesimod ili teriflunomid u dozi od 14 mg, počevši sa 14 dana titracije (videti odeljak 4.2). Neurološke procene su rađene na svakih 12 nedelja, kao i ako se posumnja na relaps. MR snimci mozga rađeni su na početku ispitivanja i potom u 60. i 108. nedelji.

Primarni parametar praćenja ovog ispitivanja bila je stopa relapsa izražena na godinu dana (ARR) od početka do kraja ispitivanja (EOS). Prethodno hijerarhijski utvrđen rezervni redosled testiranja uključio je primarni parametar praćenja i sekundarni parametar praćenja: kumulativni broj kombinovanih jedinstvenih aktivnih lezija (CUAL, definiše se kao nove Gd+ T1 lezije plus nove ili povećane T2 lezije [nijedna lezija se ne računa dva puta]) od početne do 108. nedelje; vreme do 12-nedeljne potvrđene akumulacije onesposobljenosti (CDA) od početne nedelje do EOS; i vreme do 24- nedeljne potvrđene akumulacije onesposobljenosti CDA od početne nedelje do EOS. Dvanaestonedeljna CDA definiše se kao povećanje od najmanje 1,5 na skali EDSS za ispitanike koji su na ovoj skali imali na početku ispitivanja vrednost 0, ili povećanje od najmanje 1,0 na DSS za ispitanike čiji je skor na EDSS na početku ispitivanja iznosio 1,0 do 5,0, ili koji su imali povećanje od najmanje 0,5 za ispitanike čiji je skor na EDSS na početku ispitivanja iznosio >5,5 što je potvrđeno nakon 12 nedelja.

U ispitivanju OPTIMUM, 1133 pacijenata je randomizovano da prima ili ponesimod (N=567) ili teriflunomid 14 mg (N=566); ispitivanje je po protokolu završilo 86,4% pacijenata koji su primali ponesimod i 87,5% pacijenata koji su primali teriflunomid 14 mg. Ove dve terapijske grupe na početku su usklađene po demografskim karakteristikama i karakteristikama same bolesti. Na početku ispitivanja, srednja starost pacijenata bila je 37 godina (standardna devijacija 8,74), 97% su bili bele rase i 65% ženskog pola. Srednje trajanje bolesti iznosilo je 7,6 godina, a srednji broj relapsa prethodne godine iznosio je 1,3; srednji skor na EDSS bio je 2,6; 57% pacijenata nisu ranije primali nikakvu terapiju za MS koja modifikuje bolest (DMT). Na početku ispitivanja, 40% pacijenata koji su primali ponesimod imali su jednu ili više Gd+ T1 lezija na mozgu na snimku MRI (srednja vrednost 1,9).

Rezultati su prikazani u Tabeli 3. Analiza populacije pacijenata sa različitim nivoima aktivnosti bolesti na početku, uključujući aktivnu i visoko aktivnu bolest, pokazala je da je efikasnost ponesimoda uzimajući u obzir primarni i sekundarne parametre praćenja bila dosledna onoj u celokupnoj populaciji.

Tabela 3: Rezultati efikasnosti u ispitivanju OPTIMUM

	Ponesimod 20 mg	Teriflunomid 14 mg
--	------------------------	---------------------------

Klinički parametar praćenja	N=567	N=566
Primarni parametar praćenja		
Srednja vrednost stope relapsa na godišnjem nivou ^a	0,202	0.290
Relativno smanjenje stope učestalosti	30.5% (p=0.0003)* (95% CLs: 15.2%, 43.0%)	
Pacijenti sa najmanje jednim potvrđenim relapsom	29,3%	39.4%
Sekundarni parametri praćenja		
Potvrđena akumulacija bolesti (CDA) ^b	N=567	N=566
Pacijenti ^b sa 12-nedeljnim CDA	10,8%	13,2%
Relativno smanjenje rizika ^c	17% (p=0,2939) (95% CLs: -18%; 42%)	
Pacijenti ^b sa 24-nedeljnim CDA	8,7%	10,5%
Relativno smanjenje rizika ^c	16% (p=0,3720) (95% CLs: -24%; 43%)	
MR parametri praćenja		
Kumulativni broj kombinovanih jedinstvenih aktivnih lezija (CUALs)	N=539	N=536
Srednji broj CUALs godišnje ^d	1,41	3,16
Relativno smanjenje	56% (p<0,0001)* (95% CLs: 45,8%; 63,6%)	

Sve analize su bazirane na kompletnom skupu podataka za analizu (FAS), koji uključuje sve randomizovane pacijente. N se odnosi na broj pacijenata uključenih u svaku analizu parametra praćenja, po terapijskoj grupi.

^a Definiše se kao potvrđeni relaps godišnje sve do kraja ispitivanja (model negativne binomijalne regresije sa promenljivima stratifikacije (EDSS ≤ 3, 5 prema EDSS > 3,5; DMT u poslednje 2 godine pred randomizaciju [Da/Ne]) i broj relapsa u godini pred ulazak u ispitivanje (<=1, >=2) kao kovarijable.

^b Na osnovu vremena do prvog CDA događaja 12. nedelje/24. nedelje sve do kraja ispitivanja (procena u 108. nedelji po Kaplan-Majerovoj metodi)

^c Definiše se kao vreme do CDA događaja 12. nedelje/24. nedelje od početne procene do kraja ispitivanja (Stratifikovani Koksov model proporcionalne hazardnosti, vrednost p utvrđena na osnovu stratifikovanog log rank testa). Obe prethodno utvrđene metode indirektnog poređenja pokazale su dosledno klinički relevantno dejstvo ponesimoda u poređenju sa placeboom na vreme do prvog CDA 12. nedelje; pristup usklađenog poređenja (MAIC) pokazao je da je ponesimod smanjio CDA 12. nedelje za 40% u poređenju sa placeboom (odnos rizika: 0,60 [95% CI: 0,34, 1,05]), a meta analiza zasnovana na modelu (MBMA) pokazala je da je ponesimod smanjio rizik od CDA 12. nedelje za 39% u poređenju sa placeboom (odnos rizika: 0,61 [95% CLs: 0,47, 0,80]),

^d Definiše se kao nove Gd+ T1 lezije plus nove ili rastuće T2 lezije [nijedna lezija se ne računa dva puta] godišnje, od početne procene do 108. nedelje (Model negativne binomijalne regresije sa faktorima stratifikacije i Gd+ T1 lezije (prisutne/odsutne) na samom početku ispitivanja kao kovarijable)

* statistički značajno, prema unapred definisanoj strategiji testiranja višestrukosti, CLs: Granice pouzdanosti

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je povukla obavezu da se podnesu i rezultati ispitivanja sa lekom Ponvory u jednoj ili više grupa pedijatrijske populacije za lečenje multiple skleroze (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika ponesimoda je slična kod zdravih ljudi i ispitanika sa multiplom sklerozom. Farmakokinetički profil ponesimoda pokazao je "nisku do umerenu" interindividualnu varijabilnost, približno 6% - 33%, i „nisku“ interindividualnu varijabilnost, približno 12%-20%.

Apsorpcija

Vreme do dostizanja maksimalne koncentracije ponesimoda u plazmi iznosi 2-4 sata po uzimanju doze. Apsolutna oralna bioraspoloživost doze od 10 mg iznosi 83,8%.

Uticao hrane

Hrana nema klinički značajan uticaj na farmakokinetiku ponesimoda, stoga se ponesimod može uzimati sa hranom ili bez nje.

Distribucija

Nakon intravenske primene kod zdravih ispitanika, volumen distribucije ponesimoda u stanju ravnoteže je 160 L.

Ponesimod se u velikoj meri vezuje za proteine plazme, (> 99%) i uglavnom (78,5%) se distribuira u frakciji plazme cele krvi. Ispitivanja na životinjama pokazuju da ponesimod lako prolazi kroz krvno-moždanu barijeru.

Biotransformacija

Ponesimod se kod ljudi ekstenzivno metabolizuje pre izlučivanja, iako je neizmenjeni ponesimod bio glavna komponenta u cirkulaciji u plazmi. U humanoj plazmi uočena su i dva neaktivna metabolita u cirkulaciji, M12 i M13. Na M13 otpada približno 20%, a na M12 6% ukupnog izlaganja povezanog sa ovim lekom. Oba metabolita su neaktivna na receptorima S1P u koncentracijama koje se postižu sa terapijskim dozama ponesimoda.

In vitro ispitivanja na preparatima jetre čoveka ukazuju na to da se metabolizam ponesimoda odvija preko multiplih, jasno definisanih enzimskih sistema, uključujući multiple CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A, i CYP4F12), UGT (uglavnom UGT1A1 i UGT2B7) i ne-CYP450 oksidativne enzime, bez preovlađujućeg doprinosa bilo kog pojedinačnog enzima.

In vitro ispitivanja pokazuju da sa terapijskom dozom od 20 mg jednom dnevno, ponesimod i njegov metabolit M13 ne pokazuju nikakav potencijal za interakciju sa drugim lekovima za CYP ili UGT enzime, ili transportere.

Eliminacija

Posle pojedinačne intravenske primene, ukupni klirens ponesimoda iznosi 3,8 L/čas. Polu-život eliminacije posle oralne primene iznosi približno 33 sata.

Posle primene jedne oralne doze ¹⁴C-ponesimoda, 57% do 80% doze se izlučuje fecesom (16% kao neizmenjeni ponesimod), a 10% do 18% urinom (bez neizmenjenog ponesimoda).

Linearnost

Po oralnoj primeni ponesimoda, C_{max} i PIK su rasli otprilike srazmerno dozi u ispitivanim rasponima doza (1-75 mg). Nivoi u stanju ravnoteže bili su otprilike 2,0 do 2,6 puta veći nego posle jedne doze, i postizani su posle 4 dana primene doze održavanja ponesimoda.

Specifične populacije

Bubrežna insuficijencija

Nije potrebna nikakva korekcija doze kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Kod odraslih ispitanika sa umerenom ili teškom bubrežnom insuficijencijom (procenjeni klirens kreatinina (CrCl) procenjeno Cockroft-Gault-ovom formulom iznosi 30-59 mL/min za umerenu i <30 mL/min za tešku insuficijenciju), nije bilo značajnih promena u vrednostima C_{max} i PIK ponesimoda u poređenju sa ispitanicima koji su imali normalnu funkciju bubrega (CrCl>90 mL/min). Nije ispitivano dejstvo dijalize na farmakokinetiku ponesimoda. Zbog visokog afiniteta za vezivanje ponesimoda za proteine plazme (preko 99%), ne očekuje se da dijaliza promeni koncentracije nevezanog i ukupnog ponesimoda pa se ne očekuje ni potreba za korekcijom doze u ovim slučajevima.

Insuficijencija jetre

Kod odraslih bez MS-a sa blagom, umerenom ili teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh klase A, B i C, redom, N=8 za svaku kategoriju), $PIK_{0-\infty}$ ponesimoda je povećana 1,3-, 2,0- odnosno 3,1 -puta u poređenju sa zdravim dobrovoljcima. Na osnovu populacione farmakokinetičke procene u većoj grupi ispitanika (N = 1245), uključujući 55 ispitanika sa MS-om sa blagim oštećenjem jetre (klasifikovano na osnovu Nacionalnog instituta za rak - kriterijumi radne grupe za disfunkciju organa), povećanje ponesimoda za 1,1 put $PIK_{0-\infty}$ je procenjeno, u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom jetre.

Ponesimod je kontraindikovano kod pacijenata umerenom i teškom insuficijencijom jetre, jer rizici od neželjenih reakcija mogu da budu veći.

Nije potrebna nikakva korekcija doze kod pacijenata blagom insuficijencijom jetre (Child-Pugh klase A).

Starost

Rezultati iz populacionih farmakokinetičkih analiza govore da starost (raspon: 17 do 65 godina) ne utiče značajno na farmakokinetiku ponesimoda. Ponesimod nije ispitivan u populaciji starijih (>65 godina).

Pol

Pol nema klinički značajnog uticaja na farmakokinetiku ponesimoda.

Rasa

Nije bilo klinički relevantnih farmakokinetičkih razlika između ispitanika japanske i bele, odnosno bele i crne rase.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U plućima je zabeležena prolazna adaptivna pulmonarna histiocitoza i povećanje težine pluća kod miševa, pacova i pasa posle 4 nedelje primene ponesimoda, ali se ovo ili potpuno ili delimično povuklo posle 13 do 52 nedelje primene. Doze pri kojima nije bilo zabeleženih neželjenih dejstava (NOAELs) za ove nalaze na plućima pacova i pasa u 4-onedeljnim ispitivanjima toksičnosti bile su povezane sa vrednostima C_{max} i PIK_{0-24} sličnim ili nižim od sistemskog izlaganja ljudi po preporučenoj dozi za ljude (RHD) od 20 mg/dan.

Kod pasa, arterijske lezije zabeležene u srcu bile su posledica hemodinamičkih promena. Poznato je da su psi posebno osetljivi na hemodinamičke promene u srcu, pa povezana toksičnost može da bude specifična, a ne prediktivna za rizik kod ljudi. Kada se poredi sa sistemskim izlaganjem ljudi pri RHD

od 20 mg/dan, NOAEL je kod pasa iznosio 4,3 i 6,2 puta više od sistemskog izlaganja ljudi po preporučenoj dozi, na osnovu vrednosti PIK0-24 i Cmax.

Genotoksičnost i kancerogenost

Ponesimod nije pokazao nikakav genotoksični potencijal ni *in vitro*, ni *in vivo*.

Ispitivanja kancerogenosti oralnog ponesimoda sprovedena su kod miševa i pacova u trajanju do 2 godine. Kod pacova nisu zabeležene neoplastične lezije do najvećih testiranih doza, koje odgovaraju izlaganju plazme ponesimodu (PIK) koje je 18,7 puta veće nego kod ljudi sa RHD od 20 mg. Kod miševa, ponesimod je povećavao kombinovanu ukupnu incidencu hemangiosarkoma i hemangioma kod svih testiranih mužjaka i kod ženki koje su primale visoke doze. Najniža testirana doza kod ženki je ona pri kojoj nije bilo primetnih neželjenih dejstava (NOEL) vezano za kancerogenezu, a pri kojoj je PIK₀₋₂₄ bila 2,4 puta veća od sistemskog izlaganja ljudi pri RHD od 20 mg.

Plodnost i reproduktivna toksičnost

Ponesimod nije imao nikakvog dejstva na plodnost mužjaka i ženki pacova pri izlaganju plazme (PIK) do približno 18 puta za mužjake i 31 puta za ženke u poređenju sa izlaganjem ljudi pri RHD od 20 mg/dan.

Kada je ponesimod oralno primenjivan kod bremenitih ženki pacova tokom perioda organogeneze, embrio-fetalno preživljavanje, rast i morfološki razvoja bili su ozbiljno poremećeni. Zabeležena su i teratogena dejstva sa težim abnormalnostima skeleta i visceralnih organa. Kada je ponesimod oralno primenjivan kod bremenitih ženki kunića tokom perioda organogeneze uočen je manji porast post-implanacionih gubitaka i nalaza na fetusu (visceralnih i skeletnih). Izlaganje plazme (PIK) kod pacova i kunića na NOAEL (1 mg/kg/dan u obe životinjske vrste) manje je nego kod ljudi pri RHD od 20 mg/dan.

Kada je ponesimod oralno primenjivan kod ženki pacova tokom perioda bremenitosti i laktacije, kod mladunaca se beleži smanjeno preživljavanje i smanjeno povećanje telesne težine, kao i usporeno polno sazrevanje kada su primenjivane najviše ispitivane doze. Fertilitet F1 ženki bio je smanjen. Vrednost PIK0-24 pri NOAEL od 10 mg/kg/dan je 1,2 do 1,5 puta veća od vrednosti kod ljudi pri RHD od 20 mg/dan. Ponesimod je bio prisutan i u plazmi F1 mladunaca što govori o izloženosti mleka ženke u laktaciji.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Kroskarmeloza-natrijum

Laktoza, monohidrat

Magnezijum-stearat

Celuloza, mikrokristalna

Povidon K30

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Natrijum-laurilsulfat

Omotač tablete (film)

Hipromeloza 2910

Laktoza, monohidrat

Makrogol 3350

Titan-dioksid

Triacetin

Ponvory 3 mg film tablete:
Gvožđe-oxid, crveni (E172)
Gvožđe-oxid, žuti (E172)

Ponvory 4 mg film tablete:
Gvožđe-oxid, crveni (E172)
Gvožđe-oxid, crni (E172)

Ponvory 5 mg film tablete:
Gvožđe-oxid, crni (E172)
Gvožđe-oxid, žuti (E172)

Ponvory 7 mg film tablete:
Gvožđe-oxid, crveni (E172)
Gvožđe-oxid, žuti (E172)

Ponvory 8 mg film tablete:
Gvožđe-oxid, crveni (E172)
Gvožđe-oxid, crni (E172)

Ponvory 9 mg film tablete:
Gvožđe-oxid, crveni (E172)
Gvožđe-oxid, crni (E172)
Gvožđe-oxid žuti (E172)

Ponvory 10 mg film tablete:
Gvožđe-oxid, crveni (E172)
Gvožđe-oxid, žuti (E172)

Ponvory 20 mg film tablete:
Gvožđe-oxid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo

6.3. Rok upotrebe

4 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju. Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>

Alu/alu blister sa desikantom koji sadrži laminirani aluminijumski film sa integrisanim desikantom i laminirani film kroz koji se istiskuje tableta („push through“).

Titraciono pakovanje

Jedno blister pakovanje od 14 film tableta za dvonedeljni režim doziranja sadrži:

2 film tablete of 2 mg

2 film tablete of 3 mg

2 film tablete of 4 mg
1 film tabletu od 5 mg
1 film tabletu od 6 mg
1 film tabletu od 7 mg
1 film tabletu od 8 mg
1 film tabletu od 9 mg
3 film tablete od 10 mg

Ponvory 20 mg film tablete
Pakovanje sa 28 film tableta.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Sav neiskorišćeni lek ili otpadni materijal treba odložiti u skladu sa lokalnim uslovima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN CILAG KFT BEOGRAD, Novi Beograd, Omladinskih brigade 88B

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Ponvory, film tablete, 14 x (2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg, 10mg): 515-01-04627-20-001
Ponvory, film tablete, 28 x (20mg): 515-01-04628-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 19.10.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2023.