

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ponvory® 2 mg Filmtabletten
 Ponvory® 3 mg Filmtabletten
 Ponvory® 4 mg Filmtabletten
 Ponvory® 5 mg Filmtabletten
 Ponvory® 6 mg Filmtabletten
 Ponvory® 7 mg Filmtabletten
 Ponvory® 8 mg Filmtabletten
 Ponvory® 9 mg Filmtabletten
 Ponvory® 10 mg Filmtabletten
 Ponvory® 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ponvory 2 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 2 mg Ponesimod

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 23 mg Lactose.

Ponvory 3 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 3 mg Ponesimod

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 22 mg Lactose.

Ponvory 4 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 4 mg Ponesimod

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 21 mg Lactose.

Ponvory 5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 5 mg Ponesimod

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 118 mg Lactose.

Ponvory 6 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 6 mg Ponesimod

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 117 mg Lactose.

Ponvory 7 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 7 mg Ponesimod

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 117 mg Lactose.

Ponvory 8 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 8 mg Ponesimod

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 116 mg Lactose.

Ponvory 9 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 9 mg Ponesimod

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 115 mg Lactose.

Ponvory 10 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Ponesimod

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 114 mg Lactose.

Ponvory 20 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Ponesimod

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 104 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Ponvory 2 mg Filmtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 5 mm mit einer „2“ auf der einen Seite und einem Bogen auf der anderen Seite.

Ponvory 3 mg Filmtabletten

Rote, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 5 mm mit einer „3“ auf der einen Seite und einem Bogen auf der anderen Seite.

Ponvory 4 mg Filmtabletten

Violette, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 5 mm mit einer „4“ auf der einen Seite und einem Bogen auf der anderen Seite.

Ponvory 5 mg Filmtabletten

Grüne, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer „5“ auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

Ponvory 6 mg Filmtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer „6“ auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

Ponvory 7 mg Filmtabletten

Rote, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer „7“ auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

Ponvory 8 mg Filmtabletten

Violette, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer „8“ auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

Ponvory 9 mg Filmtabletten

Braune, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer „9“ auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

Ponvory 10 mg Filmtabletten

Orangefarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer „10“ auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

Ponvory 20 mg Filmtabletten

Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8,6 mm mit einer „20“ auf der einen Seite und einem Bogen und einem „A“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ponvory ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung der Multiplen Sklerose eingeleitet werden.

Dosierung

Beginn der Behandlung

Die Behandlung muss mit der 14-Tage-Packung zur Einleitung der Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 6.5). Die Behandlung beginnt mit Einnahme einer 2 mg Tablette einmal täglich an Tag 1; die Dosissteigerung erfolgt nach dem in Tabelle 1 dargestellten Titrationsschema.

Tabelle 1: Dosistitrationsschema

Behandlungstag	Tagesdosis
Tag 1 und 2	2 mg
Tag 3 und 4	3 mg
Tag 5 und 6	4 mg
Tag 7	5 mg
Tag 8	6 mg
Tag 9	7 mg
Tag 10	8 mg
Tag 11	9 mg
Tag 12, 13 und 14	10 mg

Wenn die Dosistitration unterbrochen wird, sind die Anweisungen für eine versäumte Dosis zu befolgen (siehe auch Abschnitt 4.2, „Erneuter Beginn der Therapie nach einer Behandlungsunterbrechung während der Titrations- oder der Erhaltungsphase“).

Erhaltungsdosis

Nach Abschluss der Dosistitration (siehe auch Abschnitt 4.2, Beginn der Behandlung) beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Ponvory eine 20 mg Tablette, die einmal täglich eingenommen wird.

Erneuter Beginn der Therapie nach einer Behandlungsunterbrechung während der Titrations- oder der Erhaltungsphase

- wenn weniger als 4 aufeinanderfolgende Dosen versäumt wurden, muss die Behandlung mit der ersten versäumten Dosis wieder aufgenommen werden;
- wenn 4 oder mehr aufeinanderfolgende Dosen versäumt wurden, muss die Behandlung mit Tag 1 (2 mg) des Titrationsschemas (neue Packung zur Einleitung der Behandlung) erneut begonnen werden.

Es wird die gleiche Überwachung der Erstdosis wie zu Behandlungsbeginn empfohlen, wenn 4 oder mehr aufeinanderfolgende Dosen von Ponesimod während der Titrations- oder Erhaltungsphase versäumt wurden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In die klinischen Studien mit Ponesimod wurden keine Patienten im Alter von 65 Jah-

ren und älter eingeschlossen. Ponesimod sollte bei Patienten ab 65 Jahren aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit mit Vorsicht verordnet werden.

Nierenfunktionsstörung

Basierend auf den klinisch-pharmakologischen Studien ist bei Patienten mit leichten bis schweren Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ponvory ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B bzw. C) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ponvory bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ponesimod sollte einmal täglich eingenommen werden. Ponesimod kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Immunsupprimierter Zustand (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina pectoris, einen Apoplex, eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz, die eine Hospitalisierung erforderlich machte, hatten oder eine Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA) haben.
- Patienten mit Vorliegen eines AV-Blocks 2. Grades vom Mobitz-Typ II, AV-Block 3. Grades oder eines Sick-Sinus-Syndroms, es sei denn, der Patient hat einen funktionstüchtigen Herzschrittmacher (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen.
- Aktive maligne Erkrankungen.
- Mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B bzw. C).
- Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bradyarrhythmie

Beginn der Therapie mit Ponesimod

Vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod ist bei allen Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG) durchzuführen, um festzustellen, ob Erregungsleitungsstörungen bestehen. Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen

wird eine Überwachung der Erstdosis empfohlen (siehe unten).

Zu Behandlungsbeginn mit Ponesimod kann es zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz und zu einer Verzögerung der atrioventrikulären Überleitung kommen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Daher muss ein Titrationsschema angewendet werden, um die Erhaltungsdosis von Ponesimod (20 mg) zu erreichen (siehe Abschnitt 4.2).

Nach Einnahme der Erstdosis von Ponesimod tritt die Abnahme der Herzfrequenz typischerweise innerhalb einer Stunde ein und erreicht ihren niedrigsten Wert innerhalb von 2–4 Stunden. Die Herzfrequenz kehrt in der Regel 4–5 Stunden nach der Einnahme auf den Ausgangswert zurück. Die mittlere Abnahme der Herzfrequenz an Tag 1 der Einnahme (2 mg) betrug 6 Schläge pro Minute. Bei der Auftitrierung nach Tag 1 ist die Abnahme der Herzfrequenz weniger deutlich ausgeprägt, wobei nach Tag 3 keine weitere Abnahme der Herzfrequenz nach der Einnahme beobachtet wurde.

Bei Patienten, die gleichzeitig Betablocker erhalten, ist bei Therapiebeginn mit Ponesimod aufgrund der additiven Wirkung auf die Abnahme der Herzfrequenz Vorsicht geboten; vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod ist möglicherweise eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit dem Betablocker erforderlich (siehe folgenden Abschnitt und Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, die einen Betablocker in gleichbleibender Dosis erhalten, sollte die Herzfrequenz in Ruhe vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod untersucht werden. Wenn die Herzfrequenz in Ruhe unter Dauerbehandlung mit einem Betablocker > 55 Schläge pro Minute ist, kann mit Ponesimod begonnen werden. Liegt die Herzfrequenz in der Ruhephase ≤ 55 Schlägen pro Minute, sollte die Betablocker-Behandlung unterbrochen werden, bis die Ruhefrequenz > 55 Schläge pro Minute beträgt. Dann kann die Behandlung mit Ponesimod initiiert werden. Die Behandlung mit einem Betablocker kann wieder aufgenommen werden, nachdem Ponesimod auf die angestrebte Erhaltungsdosis hochtitriert wurde (siehe Abschnitt 4.5). Die Behandlung mit einem Betablocker kann bei Patienten begonnen werden, die Ponesimod in stabiler Dosis erhalten.

Überwachung der Erstdosis bei Patienten mit bestimmten vorbestehenden Herzerkrankungen

Da der Behandlungsbeginn mit Ponesimod zu einer Abnahme der Herzfrequenz führen kann, wird bei Patienten mit Sinusbradykardie [Herzfrequenz ≤ 55 Schläge pro Minute], AV-Block 1. oder 2. Grades (Mobitz Typ I) oder Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz in der Anamnese, die mehr als 6 Monate vor Behandlungsbeginn aufgetreten und in stabilem Zustand sind, eine 4-stündige Überwachung der Erstdosis empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Erstdosis von Ponesimod ist in einem Umfeld einzunehmen, in dem die Ausstattung zur angemessenen Behandlung einer symptomatischen Bradykardie vorhanden ist. Die Patienten sind für 4 Stunden nach

der Erstdosis auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie mit mindestens stündlichen Puls- und Blutdruckmessungen zu überwachen. Am Ende der 4-stündigen Überwachungsphase muss bei diesen Patienten ein EKG aufgezeichnet werden.

Eine zusätzliche Überwachung über 4 Stunden hinaus wird empfohlen, wenn einer der nachfolgenden Punkte zutrifft (auch wenn keine Symptome vorhanden sind). Die Überwachung soll fortgesetzt werden, bis die Befunde abgeklungen sind:

- Die Herzfrequenz beträgt 4 Stunden nach Gabe der Dosis < 45 Schläge pro Minute.
- Die Herzfrequenz befindet sich 4 Stunden nach Gabe der Dosis auf dem niedrigsten Wert, was darauf hindeutet, dass die maximale pharmakodynamische Wirkung auf das Herz möglicherweise noch nicht eingetreten ist.
- Das EKG zeigt 4 Stunden nach Gabe der Dosis einen neu auftretenden AV-Block 2. Grades oder höher.

Wenn nach Gabe der Dosis eine symptomatische Bradykardie, Bradyarrhythmie oder überleitungsbedingte Symptome auftreten oder wenn das EKG nach 4 Stunden einen neu auftretenden AV-Block 2. oder höheren Grades oder einen QTc-Wert von ≥ 500 ms zeigt, ist eine entsprechende Behandlung einzuleiten, eine kontinuierliche EKG-Überwachung zu beginnen und die Überwachung fortzusetzen, bis die Symptome abgeklungen sind, sofern keine pharmakologische Behandlung erforderlich ist. Ist eine pharmakologische Behandlung erforderlich, ist die Überwachung über Nacht fortzusetzen und die 4-stündige Überwachung nach der 2. Gabe zu wiederholen.

Bei den folgenden Patienten soll vor Beginn der Behandlung mit Ponesimod der Rat eines Kardiologen eingeholt werden, um das gesamte Nutzen-Risiko-Verhältnis zu bewerten und die am besten geeignete Überwachungsstrategie festzulegen

- Bei Patienten mit deutlicher QT-Verlängerung (QTc > 500 ms) oder solchen, die bereits mit QT-verlängernden Arzneimitteln mit bekannten arrhythmogenen Eigenschaften behandelt werden (Risiko von Torsades de pointes).
- Bei Patienten mit Vorhofflattern/-flimmern oder Arrhythmien, die mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Procainamid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol) behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Bei Patienten mit instabiler ischämischer Herzerkrankung, dekompensierter Herzinsuffizienz, welche mehr als 6 Monate vor Behandlungsbeginn auftrat, Herzstillstand, zerebrovaskuläre Erkrankung (TIA, Apoplex, welche vor mehr als 6 Monaten vor Behandlungsbeginn auftraten) in der Anamnese und nicht eingestellter Hypertonie wird die Behandlung nicht empfohlen, da diese Patienten eine Bradykardie schlecht tolerieren können.
- Bei Patienten mit einem AV-Block 2. Grades vom Mobitz-Typ II oder einem AV-Block höheren Grades, Sick-Sinus-Syndrom oder sino-atrialem Herzblock in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.3).

- Bei Patienten mit wiederholt auftretenden Synkopen oder symptomatischer Bradykardie in der Anamnese.
- Bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Herzfrequenz senken (z. B. Betablocker, Non-Dihydropyridin-Calciumkanalblocker – Diltiazem und Verapamil und andere Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken können, wie z. B. Digoxin) (siehe oben und Abschnitt 4.5), ist die mögliche Notwendigkeit einer Umstellung auf Arzneimittel, die die Herzfrequenz nicht senken, zu prüfen. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel während des Behandlungsbegins mit Ponesimod kann mit schwerer Bradykardie und Herzblock einhergehen.

Infektionen

Infektionsrisiko

Ponesimod bewirkt aufgrund einer reversiblen Sequestrierung von Lymphozyten in lymphatischem Gewebe eine dosisabhängige Reduktion der peripheren Lymphozytenzahl auf 30–40 % der Ausgangswerte. Daher kann Ponesimod das Infektionsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.8). Im Zusammenhang mit Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren wurden lebensbedrohliche und seltene tödliche Infektionen berichtet.

Vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod sollten die Ergebnisse eines kürzlich (d. h. innerhalb von 6 Monaten oder nach Beendigung einer vorherigen Therapie) durchgeführten großen Blutbildes mit Differentialblutbild (einschließlich Lymphozytenzahl) geprüft werden. Auch während der Behandlung werden Bewertungen des großen Blutbildes in regelmäßigen Abständen empfohlen. Nachgewiesene absolute Lymphozytenzahlen $< 0,2 \times 10^9/L$ sollten zu einer Unterbrechung der Ponesimod-Therapie führen, bis der Spiegel $> 0,8 \times 10^9/L$ erreicht und eine erneute Einleitung der Ponesimod-Therapie in Betracht gezogen werden kann.

Bei Patienten mit schweren aktiven Infektionen sollte der Behandlungsbeginn mit Ponesimod verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Bei Patienten mit Symptomen einer Infektion während der Therapie sind wirksame diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden. Eine Unterbrechung der Behandlung mit Ponesimod sollte in Betracht gezogen werden, wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt.

Im klinischen Entwicklungsprogramm waren die pharmakodynamischen Effekte, wie z. B. die Senkung der peripheren Lymphozytenzahl, innerhalb einer Woche nach Absetzen von Ponesimod wieder im Normbereich. In der OPTIMUM-Studie kehrten die peripheren Lymphozytenzahlen innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen von Ponesimod in den Normbereich zurück, wobei dies der erste untersuchte Zeitpunkt war. Die Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer Infektion sollte nach Absetzen von Ponesimod für 1 bis 2 Wochen fortgesetzt werden (siehe unten und Abschnitt 4.8).

Herpes-Virusinfektionen

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Ponesimod wurden Fälle

von Herpes-Virusinfektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten ohne ärztlich bestätigte Anamnese für Varizellen (Windpocken) oder ohne Dokumentation einer vollständigen Impfung gegen das Varizella Zoster Virus (VZV) sollten vor Beginn der Behandlung auf Antikörper gegen VZV untersucht werden. Bei Patienten mit negativem Antikörpertest sollte vor Beginn einer Behandlung mit Ponesimod eine vollständige Immunisierung mit einem Varizellen-Impfstoff erfolgen. Der Behandlungsbeginn mit Ponesimod sollte um 4 Wochen aufgeschoben werden, damit die Impfung ihre volle Wirkung entfalten kann. Siehe untenstehenden Abschnitt „Impfungen“.

Kryptokokken-Infektionen

Es wurden Fälle tödlicher Kryptokokken-Meningitis (KM) und disseminierter Kryptokokken-Infektionen bei anderen S1P-Rezeptor-Modulatoren berichtet. Im klinischen Entwicklungsprogramm wurden keine Fälle von Kryptokokken-Meningitis bei mit Ponesimod behandelten Patienten berichtet. Ärzte sollen sorgfältig auf klinische Symptome oder Anzeichen der Kryptokokken-Meningitis achten. Patienten mit Symptomen oder Anzeichen, die einer Kryptokokken-Infektion entsprechen, sollen sich einer sofortigen diagnostischen Abklärung und Behandlung unterziehen. Die Behandlung mit Ponesimod soll ausgesetzt werden, bis eine Kryptokokken-Infektion ausgeschlossen wurde. Bei Diagnose einer Kryptokokken-Meningitis muss eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine opportunistische Virusinfektion des Gehirns, die durch das JC-Virus (JCV) verursacht wird, die typischerweise nur bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem auftritt und in der Regel zum Tod oder zu schwerer Behinderung führt. Die typischen mit einer PML assoziierten Symptome sind vielfältig, entwickeln sich über Tage bis Wochen fort und umfassen eine fortschreitende Schwäche einer Körperhälfte oder eine Schwerfälligkeit der Gliedmaßen, Sehstörungen sowie Veränderungen im Denken, des Gedächtnisses und der Orientierung, die zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen führen können.

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurden keine Fälle von PML bei mit Ponesimod behandelten Patienten berichtet; es wurde jedoch über eine PML bei Patienten berichtet, die mit einem S1P-Rezeptor-Modulator und anderen Therapien der Multiplen Sklerose (MS) behandelt wurden. PML wurde mit einigen Risikofaktoren in Verbindung gebracht (z. B. immunsupprimierte Patienten, Polytherapie mit Immunsuppressiva). Ärzte sollen sorgfältig auf klinische Symptome oder Befunde aus der Magnetresonanztomografie (MRT) achten, die auf eine PML hinweisen können. MRT-Befunde können vor klinischen Anzeichen oder Symptomen sichtbar sein. Besteht ein Verdacht auf PML, muss die Behandlung mit Ponesimod ausgesetzt werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde. Bei Bestätigung ist die Behandlung mit Ponesimod abzubrechen.

Vorherige und begleitende Behandlung mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder immunsuppressiven Therapien

Bei Patienten mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder immunsuppressiven Therapien (einschließlich Kortikosteroiden) oder bei vorheriger Anwendung dieser Arzneimittel in der Anamnese sollen mögliche unbeabsichtigte additive Wirkungen auf das Immunsystem vor Beginn der Behandlung mit Ponesimod berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bei einer Umstellung von Arzneimitteln mit verlängerter Immunwirkung müssen die Halbwertszeit und die Wirkungsweise dieser Arzneimittel bei Beginn der Behandlung mit Ponesimod berücksichtigt werden, um unbeabsichtigte additive Wirkungen auf das Immunsystem zu vermeiden und gleichzeitig das Risiko einer Krankheitsreaktivierung zu minimieren.

Die pharmakokinetische/pharmakodynamische Modellierung zeigt, dass die Lymphozytenzahlen bei mehr als 90 % der gesunden Probanden innerhalb einer Woche nach Absetzen der Ponesimod-Therapie in den Normbereich zurückkehrten (siehe Abschnitt 5.1). Im klinischen Entwicklungsprogramm waren die pharmakodynamischen Effekte, wie z. B. die Senkung der peripheren Lymphozytenzahl, innerhalb einer Woche nach der letzten Dosis wieder im Normbereich.

Die Anwendung von Immunsuppressiva kann zu einer additiven Wirkung auf das Immunsystem führen, daher ist bis zu einer Woche nach der letzten Dosis Ponesimod Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Impfungen

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen bei Patienten, die Ponesimod einnehmen, vor. Impfungen können weniger wirksam sein, wenn sie während der Ponesimod-Behandlung angewendet werden.

Die Verwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist zu vermeiden während Patienten Ponesimod einnehmen. Wenn die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen erforderlich ist, muss die Behandlung mit Ponesimod 1 Woche vor bis 4 Wochen nach einer geplanten Impfung pausiert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Makulaödem

Ponesimod erhöht das Risiko für ein Makulaödem (siehe Abschnitt 4.8). Eine augenärztliche Untersuchung des Augenhintergrundes, einschließlich der Makula, wird bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn und jederzeit erneut dann empfohlen, sobald ein Patient während der Behandlung mit Ponesimod von einer Veränderung des Sehvermögens berichtet.

In der klinischen Studie, in der Patienten mit allen Dosierungen von Ponesimod behandelt wurden, lag die Rate für ein Makulaödem bei 0,7 %; die Mehrheit der Patienten wies vorbestehende Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen auf. Die meisten Fälle traten innerhalb der ersten 6 Therapiemonate auf.

Eine Therapie mit Ponesimod darf bei Patienten mit Makulaödem erst nach dessen Abklingen begonnen werden.

Die Weiterführung der Ponesimod-Therapie bei Patienten mit Makulaödem wurde nicht untersucht. Patienten, die sich mit Symptomen eines Makulaödems vorstellen, müssen ophthalmologisch untersucht werden und bei Bestätigung muss die Behandlung mit Ponesimod abgesetzt werden. Die Entscheidung für oder gegen die Wiederaufnahme der Behandlung mit Ponesimod nach der Abheilung muss unter Abwägung des potenziellen Nutzens und der Risiken für den einzelnen Patienten erfolgen.

Makulaödem bei Patienten mit Uveitis oder Diabetes mellitus in der Anamnese

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis oder Diabetes mellitus besteht ein erhöhtes Risiko für Makulaödeme während der Therapie mit S1P-Rezeptor-Modulatoren. Daher muss bei diesen Patienten vor Beginn der Behandlung mit Ponesimod eine Untersuchung des Augenhintergrunds, einschließlich der Makula, durchgeführt werden und während der Therapie regelmäßige Nachuntersuchungen erfolgen.

Auswirkungen auf die Atemwege

Bei mit Ponesimod behandelten Patienten wurden dosisabhängige Verminderungen des forcierten expiratorischen Volumens über eine Sekunde (FEV₁) und Verminderungen der Diffusions-Lungenkapazität für Kohlenmonoxid (DL_{CO}) beobachtet, die meist im ersten Monat nach Behandlungsbeginn auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die mit der Ponesimod-Behandlung verbundenen Atemwegssymptome können durch die Anwendung eines kurzwirksamen Beta-2-Agonisten behoben werden.

Bei Patienten mit schwerer Atemwegserkrankung, Lungenfibrose oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung muss Ponesimod mit Vorsicht angewendet werden. Wenn klinisch angezeigt, soll während der Therapie mit Ponesimod eine Spirometrie zur Beurteilung der Atemfunktion durchgeführt werden.

Leberschädigung

Bei mit Ponesimod behandelten Patienten können Erhöhungen der Transaminasen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Vor Behandlungsbeginn mit Ponesimod müssen die aktuellen (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate) Transaminasen- und Bilirubinwerte geprüft werden.

Patienten, die während der Behandlung mit Ponesimod Symptome entwickeln, welche auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, wie z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Fatigue, Anorexie, Hautausschlag mit Eosinophilie oder Gelbsucht und/oder dunkler Urin, müssen auf Hepatotoxizität überwacht werden. Ponesimod ist abzusetzen, wenn eine wesentliche Leberschädigung nachgewiesen wird (z. B. übersteigt der Wert der ALT (Alanin-Aminotransferase) das 3-fache der oberen Normgrenze und das Gesamtbilirubin das 2-fache der oberen Normgrenze).

Obwohl keine Daten vorliegen, die belegen, dass Patienten mit vorbestehender Leber-

erkrankung einem erhöhten Risiko für den Anstieg der Leberfunktionswerte unter Einnahme von Ponesimod unterliegen, ist bei der Anwendung von Ponesimod bei Patienten mit einer klinisch relevanten Lebererkrankung in der Anamnese Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Erhöhter Blutdruck

Bei mit Ponesimod behandelten Patienten wurde ein leichter, reversibler Anstieg des Blutdrucks (mittlere Änderung weniger als 3 mmHg) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Der Blutdruck sollte während der Behandlung mit Ponesimod regelmäßig überwacht und entsprechend eingestellt werden.

Kutane Neoplasien

Da ein potenzielles Risiko für Hautmalignome besteht (siehe Abschnitt 4.8), sollen mit Ponesimod behandelte Patienten vor einer ungeschützten Exposition gegenüber Sonnenlicht gewarnt werden. Bei diesen Patienten darf keine gleichzeitige Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder eine PUVA (Psoralen Plus UV-A)-Photochemotherapie durchgeführt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Ausgehend von tierexperimentellen Studien kann Ponesimod fetale Schäden verursachen. Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, ist Ponesimod wegen des Risikos für den Fötus kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Vor Behandlungsbeginn muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen (siehe Abschnitt 4.6). Da es etwa eine Woche dauert, bis Ponesimod aus dem Körper ausgeschieden ist, müssen Frauen im gebärfähigen Alter eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode während und für eine Woche nach der Beendigung der Behandlung mit Ponesimod anwenden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Posteriore reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)

Bei Patienten, die einen S1P-Rezeptor-Modulator erhalten, wurden seltene Fälle eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms berichtet. Derartige Ereignisse wurden bei mit Ponesimod behandelten Patienten im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms nicht berichtet. Sollte allerdings ein mit Ponesimod behandelter Patient unerwartete neurologische oder psychiatrische Symptome/Anzeichen (z. B. kognitive Ausfälle, Verhaltensänderungen, kortikale Sehstörungen oder andere neurologische kortikale Symptome/Anzeichen), die auf einen Anstieg des intrakraniellen Drucks hindeuten, oder eine zunehmende neurologische Verschlechterung entwickeln, soll der Arzt umgehend eine vollständige körperliche und neurologische Untersuchung veranlassen und ein MRT in Betracht ziehen. Die Symptome eines PRES sind in der Regel reversibel, können sich aber zu einem ischämischen Schlaganfall oder einer Hirnblutung weiterentwickeln. Eine Verzögerung der Diagnose und Behandlung kann zu dauerhaften neurologischen Folgeschäden führen. Bei Verdacht auf PRES ist Ponesimod abzusetzen.

Wiederauftreten der Krankheitsaktivität nach Absetzen von Ponesimod

Eine schwere Exazerbation der Erkrankung, einschließlich eines Krankheitsrückfalls, wurde nach Absetzen eines S1P-Rezeptor-Modulators in seltenen Fällen berichtet. Die Möglichkeit einer schweren Exazerbation der Erkrankung sollte nach Absetzen der Behandlung mit Ponesimod in Betracht gezogen werden. Patienten sollten auf eine schwere Exazerbation oder das Wiederauftreten einer hohen Krankheitsaktivität nach Absetzen von Ponesimod hin überwacht werden, und es soll eine entsprechende Behandlung, wie erforderlich, begonnen werden (siehe oben).

Sonstige Bestandteile

Lactose

Ponvory enthält Lactose (siehe Abschnitt 2). Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, vollständigem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antineoplastische, immunmodulierende oder immunsuppressive Therapien

Ponesimod wurde nicht in Kombination mit antineoplastischen, immunmodulierenden oder immunsuppressiven Therapien untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung ist wegen des Risikos additiver Immuneffekte während einer solchen Therapie und in den Wochen nach der Anwendung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Antiarrhythmische Arzneimittel, QT-verlängernde Arzneimittel, Arzneimittel, die die Herzfrequenz senken können

Ponesimod wurde bei Patienten, die QT-verlängernde Arzneimittel einnehmen, nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Betablocker

Der negativ chronotrope Effekt einer gleichzeitigen Anwendung von Ponesimod und Propranolol wurde in einer eigenen pharmakodynamischen Sicherheitsstudie untersucht. Die Zugabe von Ponesimod zu Propranolol im Steady-State hat eine additive Wirkung auf die Herzfrequenz.

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen wurde das Auftitrungsschema von Ponesimod (siehe Abschnitt 4.2) bei Studienteilnehmern angewendet, die Propranolol (80 mg) einmal täglich im Steady-State erhielten. Im Vergleich zu Ponesimod als Monotherapie führte die Kombination mit Propranolol nach der Erstdosis von Ponesimod (2 mg) zu einer Abnahme der mittleren stündlichen Herzfrequenz um 12,4 Schläge pro Minute (90 % KI: -15,6 bis -9,1) und nach der ersten Dosis von Ponesimod (20 mg) nach der Auftitrung zu einer Abnahme der mittleren stündlichen Herzfrequenz um 7,4 Schläge pro Minute (90 % KI: -10,9 bis -3,9). Es wurden keine signifi-

fikanten Änderungen in der Pharmakokinetik von Ponesimod oder Propranolol beobachtet.

Impfstoffe

Impfungen können weniger wirksam sein, wenn sie während der Behandlung mit Ponesimod und bis zu 1 Woche nach Absetzen von Ponesimod verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung attenuierter Lebendimpfstoffe kann ein Infektionsrisiko darstellen und sollte daher während der Behandlung mit Ponesimod und bis zu einer Woche nach Absetzen der Behandlung mit Ponesimod vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Ponesimod

Es ist unwahrscheinlich, dass Arzneimittel, die Inhibitoren der wichtigsten CYP- oder UGT-Enzyme sind, die Pharmakokinetik von Ponesimod beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung von Ponesimod mit starken Induktoren mehrerer Stoffwechselwege von Ponesimod (siehe Abschnitt 5.2) kann die systemische Exposition von Ponesimod verringern. Es ist unklar, ob diese Verringerung klinisch relevant ist.

Ponesimod ist kein Substrat von P-gp-, BCRP-, OATP1B1- oder OATP1B3-Transportern. Es ist unwahrscheinlich, dass Arzneimittel, die Inhibitoren dieser Transporter sind, die Pharmakokinetik von Ponesimod beeinflussen.

Wirkung von Ponesimod auf andere Arzneimittel

Es ist unwahrscheinlich, dass Ponesimod und seine Metaboliten ein klinisch relevantes Wechselwirkungspotenzial mit CYP- oder UGT-Enzymen oder Transportern aufweisen (siehe Abschnitt 5.2).

Orale Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Anwendung von Ponesimod mit einem oralen hormonellen Kontrazeptivum (mit 1 mg Norethisteron und 35 µg Ethinylestradiol) zeigte keine klinisch relevante pharmakokinetische Wechselwirkung mit Ponesimod. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Ponesimod die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva herabsetzt. Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene enthalten, durchgeführt, jedoch ist ein Effekt von Ponesimod auf die Exposition dieser Kontrazeptiva nicht zu erwarten.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Ponvory ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vor dem Behandlungsbeginn mit Ponvory muss bei Frauen im gebärfähigen

Alter ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests vorliegen. Frauen müssen über das mögliche schwerwiegende Risiko für den Fötus und die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung während der Behandlung mit Ponesimod aufgeklärt werden. Da Ponesimod nach Beendigung der Behandlung erst nach etwa einer Woche aus dem Körper ausgeschieden ist, besteht das potenzielle Risiko für den Fötus möglicherweise fort und Frauen müssen während dieses Zeitraums eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Spezifische Maßnahmen sind auch in der Checkliste zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe enthalten. Diese Maßnahmen müssen vor der Verordnung von Ponesimod an Patientinnen und während der Behandlung durchgeführt werden.

Beim Beenden der Ponesimod-Therapie zur Planung einer Schwangerschaft sollte die mögliche Rückkehr der Krankheitsaktivität berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Ponvory ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Obwohl keine Daten zur Anwendung von Ponesimod bei Schwangeren vorliegen, haben tierexperimentelle Studien eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Wird eine Frau während der Therapie schwanger, muss Ponesimod sofort abgesetzt werden. Es muss eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko schädlicher Auswirkungen auf den Fötus erfolgen (siehe Abschnitt 5.3) und es müssen Folgeuntersuchungen durchgeführt werden.

Auf der Grundlage klinischer Erfahrungen bei Patienten, die einen anderen S1P-Rezeptor-Modulator erhalten, ist die Anwendung mit einem erhöhten Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen verbunden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ponesimod oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Eine Studie an laktierenden Ratten deutet auf eine Ausscheidung von Ponesimod in die Milch hin (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Ponvory soll während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Die Wirkung von Ponesimod auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Daten aus präklinischen Studien liefern keine Hinweise darauf, dass Ponesimod mit einem erhöhten Risiko verminderter Fertilität verbunden sein könnte (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ponvory hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Nasopharyngitis (19,7 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (17,9 %) und Infektionen der oberen Atemwege (11 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die mit Ponesimod in kontrollierten klinischen Studien und nicht kontrollierten Verlängerungsstudien berichtet wurden, sind nach Häufigkeit aufgeführt, beginnend mit den am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen. Die Häufigkeiten sind gemäß folgender Konvention definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 6

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Bradyarrhythmie

In der Phase-III-Studie OPTIMUM (siehe Abschnitt 5.1) trat eine Bradykardie zu Behandlungsbeginn (Sinusbradykardie/Herzfrequenz < 50 Schläge/min im EKG an Tag 1) bei 5,8 % der mit Ponesimod behandelten Patienten auf, verglichen mit 1,6 % der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Patienten, bei denen eine Bradykardie auftrat, waren im Allgemeinen asymptomatisch. Die Bradykardie klang bei allen Patienten ohne Intervention ab und erforderte kein Absetzen der Ponesimod-Behandlung. An Tag 1 hatten 3 mit Ponesimod behandelte Patienten eine asymptotische Herzfrequenz von ≤ 40 Schläge/min nach der Einnahme von Ponesimod; alle 3 Patienten hatten Ausgangswerte für die Herzfrequenz von < 55 Schlägen/min.

Der Beginn der Behandlung mit Ponesimod wurde mit vorübergehenden AV-Überleitungsverzögerungen in Zusammenhang gebracht, die einem ähnlichen zeitlichen Muster folgen wie die beobachtete Abnahme der Herzfrequenz während der Dosistitration. Die AV-Überleitungsverzögerungen manifestierten sich als AV-Block 1. Grades (verlängertes PR-Intervall im EKG), welcher bei 3,4 % der mit Ponesimod behandelten Patienten und bei 1,2 % der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten, in der Studie OPTIMUM auftrat. In der Studie OPTIMUM wurden keine AV-Blöcke 2. Grades, Mobitz Typ I (Wenckebach), festgestellt. Die Überleitungsstörungen waren in der Regel vorübergehend, asymptomatisch, klangen innerhalb von 24 Stunden und ohne Intervention ab und erforderten kein Absetzen der Ponesimod-Behandlung.

Infektionen

In der Phase-III-Studie OPTIMUM (siehe Abschnitt 5.1) war die Gesamtrate der Infektionen zwischen den mit Ponesimod behandelten Patienten und denen, die Teriflunomid 14 mg erhielten, vergleichbar (54,2 % bzw. 52,1 %). Nasopharyngitis und Virusinfektionen traten bei den mit Ponesimod behandelten Patienten häufiger auf. Schwerwiegende oder schwere Infektionen traten mit

Tabelle 2: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege	Harnwegsinfektion, Bronchitis, Grippe, Rhinitis, Atemwegsinfektion, Virusinfektion der Atemwege, Pharyngitis, Sinusitis, Virusinfektion, Herpes zoster, Laryngitis, Pneumonie	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Lymphopenie, Lymphozytenzahl erniedrigt	
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Schlaflosigkeit, Angst	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Hypästhesie, Somnolenz, Migräne	
Augenerkrankungen		Makulaödem	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Herzkrankungen			Bradykardie
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		Dyspnoe, Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Dyspepsie	Mundtrockenheit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen, Arthralgie, Schmerz in einer Extremität, Bänderzerrung	Gelenkschwellung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fatigue, Fieber, periphere Ödeme, Brustkorbbeschwerden	
Untersuchungen	Alaninaminotransferase erhöht	Aspartataminotransferase erhöht, Hypercholesterinämie, Leberenzym erhöht, C-reaktives Protein erhöht, Transaminasen erhöht, Cholesterin im Blut erhöht	Hyperkaliämie

einer Rate von 1,6% bei den mit Ponesimod behandelten Patienten auf, verglichen mit 0,9% der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten.

In der Studie OPTIMUM unterschied sich die Rate der Herpes-Infektionen zwischen den mit Ponesimod behandelten Patienten und denen, die Teriflunomid 14 mg erhielten (4,8%), nicht.

Verringerung der Lymphozytenzahl im Blut

In der Studie OPTIMUM kamen bei 3,2% der mit Ponesimod behandelten Patienten im Vergleich zu keinem der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten, Lymphozytenzahlen von weniger als $0,2 \times 10^9/l$ vor, wobei sich die Werte in der Regel unter der weiteren Behandlung mit Ponesimod auf mehr als $0,2 \times 10^9/l$ normalisierten.

Makulaödem

In der Studie OPTIMUM wurden bei 1,1% der mit Ponesimod behandelten Patienten im Vergleich zu keinem der Patienten, die

Teriflunomid 14 mg erhielten, Makulaödeme berichtet.

Erhöhung der Leberenzyme

In der Studie OPTIMUM stieg der ALT-Wert bei 17,3% bzw. 4,6% der mit Ponesimod behandelten Patienten auf das 3- bzw. 5-fache der oberen Normgrenze an, im Vergleich zu 8,3% bzw. 2,5% der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Der ALT-Wert stieg bei 0,7% der mit Ponesimod behandelten Patienten um das 8-fache der oberen Normgrenze an, verglichen mit 2,1% der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Die Mehrzahl der Erhöhungen trat innerhalb von 6 oder 12 Monaten nach Behandlungsbeginn auf. Die ALT-Spiegel kehrten nach Absetzen von Ponesimod in den Normbereich zurück. Die meisten Fälle mit ALT-Erhöhungen $\geq 3 \times$ der oberen Normgrenze klangen unter fortgesetzter Ponesimod-Behandlung ab, und die übrigen Fälle klangen nach Absetzen der Behandlung ab. In klinischen Studien wurde Ponesimod abge-

setzt, wenn die Erhöhung einen Anstieg um das 3-fache überstieg und der Patient Symptome im Zusammenhang mit einer Leberfunktionsstörung zeigte.

Krampfanfälle

In der Studie OPTIMUM wurden bei 1,4% der mit Ponesimod behandelten Patienten Krampfanfälle berichtet, verglichen mit 0,2% bei Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Es ist nicht bekannt, ob diese Ereignisse mit den Auswirkungen der MS, mit Ponesimod oder mit einer Kombination aus beidem in Zusammenhang standen.

Auswirkungen auf die Atemwege

Bei mit Ponesimod behandelten Patienten wurden dosisabhängige Verminderungen des forcierten expiratorischen Volumens über eine Sekunde (FEV₁) beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). In der Studie OPTIMUM wies ein höherer Anteil der mit Ponesimod behandelten Patienten (19,4%) eine Reduktion des prozentualen vorhergesagten FEV₁ von mehr als 20% gegenüber des Ausgangswertes auf, verglichen mit 10,6% der Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Die Reduktion des prozentualen vorhergesagten FEV₁ nach 2 Jahren gegenüber des Ausgangswertes betrug 8,3% bei den mit Ponesimod behandelten Patienten im Vergleich zu 4,4% bei den Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Die Veränderungen bezüglich FEV₁ und DL_{CO} scheinen nach Absetzen der Behandlung teilweise reversibel zu sein. In der Studie OPTIMUM brachen 7 Patienten die Behandlung mit Ponesimod aufgrund von pulmonalen unerwünschten Ereignissen (Dyspnoe) ab. Ponesimod wurde bei MS-Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung untersucht. Die Veränderungen des FEV₁-Werts waren in dieser Untergruppe ähnlich wie in der Untergruppe der Patienten ohne Lungenerkrankungen zu Studienbeginn.

Erhöhter Blutdruck

In der Studie OPTIMUM wiesen mit Ponesimod behandelte Patienten einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks um 2,9 mmHg und des diastolischen Blutdrucks um 2,8 mmHg auf, verglichen mit 2,8 mmHg bzw. 3,1 mmHg bei Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Ein Blutdruckanstieg unter Ponesimod wurde erstmals etwa einen Monat nach Behandlungsbeginn festgestellt und hielt bei fortgesetzter Behandlung an. Die Blutdruckwerte nach Absetzen der Behandlung mit Ponesimod deuten auf eine Reversibilität hin. Hypertonie wurde bei 10,1% der mit Ponesimod behandelten Patienten und bei 9,0% der mit Teriflunomid 14 mg behandelten Patienten als Nebenwirkung berichtet.

Kutane Neoplasien

In der Studie OPTIMUM wurden ein Fall von malignem Melanom und zwei Fälle von Basalzellkarzinom (0,4%) bei mit Ponesimod behandelten Patienten berichtet, verglichen mit einem Fall von Basalzellkarzinom (0,2%) unter Patienten, die Teriflunomid 14 mg erhielten. Im Zusammenhang mit einem anderen S1P-Rezeptor-Modulator wurde über ein erhöhtes Risiko für kutane Malignome berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Bei Patienten mit einer Überdosis Ponesimod, insbesondere zu Beginn/bei Wiederaufnahme der Behandlung, ist es wichtig, auf Anzeichen und Symptome einer Bradykardie sowie AV-Überleitungsblöcke zu achten, wozu gegebenenfalls eine Fortsetzung der Überwachung über Nacht gehört. Es sollten regelmäßige Messungen der Pulsfrequenz und des Blutdrucks sowie EKGs vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Ponesimod. Weder Dialyse noch Plasmaaustausch würden zu einer bedeutenden Entfernung von Ponesimod aus dem Körper führen. Die durch Ponesimod induzierte Abnahme der Herzfrequenz kann durch Atropin umgekehrt werden.

Im Falle einer Überdosierung soll Ponesimod abgesetzt und eine allgemeine unterstützende Behandlung eingeleitet werden, bis die klinische Toxizität vermindert oder aufgehoben ist. Es ist ratsam, sich an eine Giftnotrufzentrale zu wenden, um die neuesten Empfehlungen für das Management einer Überdosierung zu erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA50.

Wirkmechanismus

Ponesimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptor-1-Modulator. Ponesimod bindet mit hoher Affinität an den S1P-Rezeptor 1, der sich auf Lymphozyten befindet.

Ponesimod blockiert den Austritt der Lymphozyten aus den Lymphknoten und reduziert die Anzahl der Lymphozyten im peripheren Blut. Der Wirkmechanismus von Ponesimod bei Multipler Sklerose könnte auf der Verringerung der Lymphozytenmigration in das zentrale Nervensystem beruhen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Immunsystem

Bei gesunden Probanden induziert Ponesimod ab einer Einzeldosis von 5 mg aufwärts eine dosisabhängige Reduktion der Lymphozytenzahl im peripheren Blut, wobei die größte Reduktion 6 Stunden nach der Einnahme beobachtet und durch eine reversible Sequestrierung von Lymphozyten im lymphoiden Gewebe verursacht wird. Nach

7 Tagesdosen von 20 mg betrug die größte Abnahme der absoluten mittleren Lymphozytenzahl 26 % des Ausgangswertes (650 Zellen/ μ L) und wurde 6 Stunden nach der Einnahme beobachtet. Im peripheren Blut sind B-Zellen [CD19+] und T-Zellen [CD3+], T-Helferzellen [CD3+CD4+] und zytotoxische T-Zellen [CD3+CD8+] alle betroffen, nicht jedoch NK-Zellen. T-Helferzellen waren gegenüber der Wirkung von Ponesimod empfindlicher als T-zytotoxische Zellen.

Die pharmakokinetische/pharmakodynamische Modellierung zeigt, dass die Lymphozytenzahlen bei > 90 % der gesunden Probanden innerhalb einer Woche nach Absetzen der Therapie in den Normbereich zurückkehrten. Im klinischen Entwicklungsprogramm kehrten die peripheren Lymphozytenzahlen innerhalb einer Woche nach Absetzen von Ponesimod wieder in den Normbereich zurück.

In der Studie OPTIMUM kehrte die Lymphozytenzahl bei 94 % der Patienten in den Normbereich zurück und lag bei 99 % der Patienten oberhalb von $0,8 \times 10^9$ Zellen/l bei der ersten planmäßigen Nachuntersuchung (Tag 15) nach Absetzen der Ponesimod-Behandlung.

Herzfrequenz und -rhythmus.

Ponesimod verursacht zu Behandlungsbeginn eine vorübergehende dosisabhängige Abnahme der Herzfrequenz und AV-Überleitungsverzögerungen (siehe Abschnitt 4.4). Die Herzfrequenzabnahmen erreichten bei Dosen ≥ 40 mg ein Plateau. Bradyarrhythmische Ereignisse (AV-Blöcke) wurden im Vergleich zu Placebo mit höherer Inzidenz unter Ponesimod-Behandlung festgestellt. Dieser Effekt beginnt innerhalb der ersten Stunde nach der Einnahme und erreicht sein Maximum 2–4 Stunden nach der Einnahme. Die Herzfrequenz kehrt im Allgemeinen innerhalb von 4–5 Stunden nach der Einnahme an Tag 1 zu den Ausgangswerten zurück. Dieser Effekt nimmt bei wiederholter Einnahme ab, was auf eine Toleranz hinweist.

Bei der allmählichen Auftitrierung von Ponesimod ist die Abnahme der Herzfrequenz weniger stark ausgeprägt und es wurden keine AV-Blöcke 2. Grades vom Mobitz-Typ II oder höheren Grades beobachtet.

Die durch Ponesimod induzierte Abnahme der Herzfrequenz kann durch Atropin umgekehrt werden.

Auswirkung auf das QT/QTc-Intervall und die Elektrophysiologie des Herzens

In einer umfassenden QT-Studie mit supratherapeutischen Dosen von 40 mg und 100 mg Ponesimod (das 2- bzw. 5-fache der empfohlenen Erhaltungsdosis) im Steady-State führte die Behandlung mit Ponesimod zu einer leichten Verlängerung des individuell bereinigten QT-Intervalls, wobei die obere Grenze des zweiseitigen 90%-Konfidenzintervalls (KI) bei 11,3 ms (40 mg) und 14,0 ms (100 mg) lag. In Zusammenhang mit der Ponesimod-Behandlung gab es keine einheitlichen Anzeichen für eine erhöhte Inzidenz von Ausreißern des individuell bereinigten QT-Intervalls, weder hinsichtlich des Absolutwerts noch hinsichtlich einer Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.

Auf der Grundlage der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung wird für die therapeutische Dosis von 20 mg kein klinisch relevanter Effekt auf das individuell bereinigte QT-Intervall erwartet (siehe Abschnitt 4.4).

Lungenfunktion

Bei mit Ponesimod behandelten Teilnehmern wurden dosisabhängige Verminderungen des absoluten forcierten expiratorischen Volumens über eine Sekunde beobachtet. Diese waren größer als bei Teilnehmern, die Placebo erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Ponesimod wurde in der Phase-III-Studie OPTIMUM untersucht, einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten Überlegenheitsstudie im Parallelgruppendesign, in der Patienten mit schubförmiger MS (RMS, Relapsing Multiple Sclerosis) über 108 Wochen behandelt wurden. In die Studie wurden Patienten mit einem von Beginn an schubförmigen Verlauf der MS (RRMS; Relapsing Remitting Multiple Sclerosis oder SPMS; Secondary Progressive Multiple Sclerosis mit überlagerten Schüben) und einem Expanded Disability Status Scale (EDSS) Score von 0 bis 5,5 eingeschlossen, bei denen mindestens ein Schub innerhalb des letzten Jahres oder zwei Schübe innerhalb der letzten zwei Jahre auftraten oder bei denen mindestens eine Gadolinium-anreichernde (Gd+) Läsion auf einem MRT des Gehirns innerhalb der letzten 6 Monate oder zu Studienbeginn vorlag.

Die Patienten wurden randomisiert und erhielten ab Beginn der 14-tägigen Dosititration entweder einmal täglich Ponesimod oder Teriflunomid 14 mg (siehe Abschnitt 4.2). Neurologische Untersuchungen wurden alle 12 Wochen sowie zum Zeitpunkt eines vermuteten Schubs durchgeführt. MRTs des Gehirns wurden zu Studienbeginn und in den Wochen 60 und 108 durchgeführt.

Der primäre Endpunkt der Studie war die jährliche Schuberate (ARR; Annualized Relapse Rate) von Studienbeginn bis zum Ende der Studie. Der primäre und die sekundären Endpunkte wurden mittels präspezifizierter Fallback-Testsequenz hierarchisch getestet: die kumulative Anzahl der kombinierten einzelnen aktiven Läsionen (CUAL; Combined Unique Active Lesions, definiert als neue Gd+ T1-Läsionen plus neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen [ohne Doppelzählung von Läsionen]) von Studienbeginn bis Woche 108; die Zeit bis zur 12-wöchigen bestätigten Zunahme der Behinderung (CDA; Confirmed Disability Accumulation) von Studienbeginn bis Studienende; und die Zeit bis zur 24-wöchigen CDA von Studienbeginn bis Studienende. Eine 12-wöchige CDA wurde definiert als ein Anstieg von mindestens 1,5 gegenüber dem EDSS Ausgangswert bei Teilnehmern mit einem EDSS-Baseline-Score von 0 oder ein Anstieg von mindestens 1,0 in der EDSS bei Teilnehmern mit einem EDSS-Baseline-Score von 1,0 bis 5,0 oder ein Anstieg von mindestens 0,5 in der EDSS bei Teilnehmern mit einem EDSS-Baseline-Score $\geq 5,5$, der nach 12 Wochen bestätigt wurde.

In der Studie OPTIMUM wurden 1133 Patienten randomisiert und entweder mit Po-

nesimod (N = 567) oder Teriflunomid 14 mg (N = 566) behandelt. 86,4 % der mit Ponesimod behandelten Patienten und 87,5 % der mit Teriflunomid 14 mg behandelten Patienten schlossen die Studie gemäß Protokoll ab. Die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika waren zu Beginn in den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Zu Beginn betrug das Durchschnittsalter der Patienten 37 Jahre (Standardabweichung 8,74), 97 % waren weiß und 65 % weiblich. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 7,6 Jahre, die mittlere Anzahl der Schübe im vergangenen Jahr 1,3 und der mittlere EDSS-Score 2,6; 57 % der Patienten hatten zuvor keine krankheitsmodifizierende Behandlung (DMT; Disease Modifying Therapy) gegen MS erhalten. Zu Beginn hatten 40 % der mit Ponesimod behandelten Patienten eine oder mehrere Gd+ T1-Läsionen im MRT des Gehirns (Mittelwert 1,9).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Analyse von Patientenpopulationen mit unterschiedlichen Ausgangswerten der Krankheitsaktivität, einschließlich aktiver und hochaktiver Erkrankung, ergab, dass die Wirksamkeit von Ponesimod hinsichtlich der primären und sekundären Endpunkte mit der Gesamtpopulation übereinstimmte.

Siehe Tabelle 3

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ponvory eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Multiplen Sklerose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Ponesimod ist bei gesunden Probanden und Patienten mit Multipler Sklerose ähnlich.

Das pharmakokinetische Profil von Ponesimod zeigte eine „geringe bis mäßige“ Variabilität zwischen den Teilnehmern, etwa 6 %–33 %, und „geringe“ intraindividuelle Variabilität, ca. 12 %–20 %.

Resorption

Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration von Ponesimod beträgt 2–4 Stunden nach der Einnahme. Die absolute orale Bioverfügbarkeit einer 10-mg-Dosis beträgt 83,8 %.

Auswirkungen von Nahrungsmitteln

Nahrungsmittel haben keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Ponesimod, daher kann Ponesimod mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Nach intravenöser Anwendung beträgt das Verteilungsvolumen von Ponesimod bei gesunden Probanden im Steady-State 160 l.

Ponesimod ist stark an Plasmaproteine gebunden (> 99 %) und wird hauptsächlich (78,5 %) in der Plasmafraktion des Vollblutes verteilt. Tierexperimentelle Studien zeigen, dass Ponesimod die Blut-Hirn-Schranke leicht überwindet.

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse der Studie OPTIMUM

	Ponesimod 20 mg	Teriflunomid 14 mg
Klinischer Endpunkt	N = 567	N = 566
Primärer Endpunkt		
Mittlere jährliche Schubrate ^a	0,202	0,290
Relative Reduktion	30,5 % (p = 0,0003)* (95 % KI: 15,2 %; 43,0 %)	
Anteil der Patienten mit mindestens einem bestätigten Schub	29,3 %	39,4 %
Sekundäre Endpunkte		
Bestätigte Zunahme der Behinderung (CDA) ^b	N = 567	N = 566
Anteil der Patienten ^b mit 12-wöchiger CDA	10,8 %	13,2 %
Relative Risikoreduktion ^c	17 % (p = 0,2939) (95 % KI: -18 %; 42 %)	
Anteil der Patienten ^b mit 24-wöchiger CDA	8,7 %	10,5 %
Relative Risikoreduktion ^c	16 % (p = 0,3720) (95 % KI: -24 %; 43 %)	
MRT-Endpunkte		
Kumulative Anzahl von kombinierten einzelnen aktiven Läsionen (Combined Unique Active Lesions, CUALs)	N = 539	N = 536
Mittlere Anzahl von CUALs pro Jahr ^d	1,41	3,16
Relative Reduktion	56 % (p < 0,0001)* (95 % KI: 45,8 %; 63,6 %)	

Alle Analysen basieren auf dem Gesamtkollektiv (FAS; full analysis set), welches alle randomisierten Patienten umfasst. „N“ bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, die jeweils in jede der Endpunktanalysen pro Behandlungsgruppe eingeschlossen wurden.

- ^a Definiert als bestätigte Schübe pro Jahr bis zum Studienende (negatives binomiales Regressionsmodell mit Stratifizierungsvariablen (EDSS ≤ 3,5 versus EDSS > 3,5; DMT innerhalb der letzten 2 Jahre vor Randomisierung [Ja/Nein]) und der Anzahl der Schübe im Jahr vor der Studienaufnahme (≤ 1, ≥ 2) als Kovariaten).
- ^b Basierend auf der Zeit bis zum ersten 12-Wochen/24-Wochen-CDA-Ereignis bis zum Studienende (Kaplan-Meier-Schätzungen in Woche 108).
- ^c Definiert als Zeit bis zum 12-Wochen/24-Wochen-CDA von Studienbeginn bis zum Studienende (stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell, p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test). Zwei im Voraus geplante indirekte Vergleichsmethoden zeigten beide einen gleichbleibenden klinisch bedeutsamen Effekt von Ponesimod im Vergleich zu Placebo bezüglich der Zeit bis zur ersten 12-wöchigen CDA. Mittels des MAIC-Ansatzes (Matching Adjusted Indirect Comparison) zeigte sich, dass Ponesimod das Risiko einer 12-wöchigen CDA im Vergleich zu Placebo um 40 % reduzierte (Hazard Ratio: 0,60 [95 % KI: 0,34; 1,05]) und mittels der modellbasierten Meta-Analyse (MBMA) zeigte sich, dass Ponesimod das Risiko einer 12-wöchigen CDA um 39 % im Vergleich zu Placebo reduzierte (Hazard Ratio: 0,61 [95 % KI: (0,47; 0,80)]).
- ^d Definiert als neue Gd+ T1-Läsionen plus neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen [ohne Doppelzählung von Läsionen] pro Jahr von Studienbeginn bis Woche 108 (negatives binomiales Regressionsmodell mit Stratifikationsfaktoren und Gd+ T1-Läsionen (vorhanden/abwesend) zu Studienbeginn als Kovariaten).

* statistisch signifikant gemäß vordefinierter Multiplizitätsteststrategie, KI: Konfidenzintervall.

Biotransformation

Ponesimod wird beim Menschen vor der Ausscheidung weitestgehend metabolisiert, wobei unverändertes Ponesimod der wichtigste zirkulierende Bestandteil im Plasma war. Zwei inaktive zirkulierende Metabolite, M12 und M13, wurden ebenfalls im menschlichen Plasma nachgewiesen. M13 macht etwa 20 % und M12 6 % der gesamten arzneimittelbezogenen Exposition aus. Bei Konzentrationen, die mit therapeutischen Dosen von Ponesimod erreicht werden, sind beide Metaboliten an S1P-Rezeptoren inaktiv.

In-vitro-Untersuchungen mit humanen Leberpräparaten deuten darauf hin, dass die Metabolisierung von Ponesimod über mehrere, unterschiedliche Enzymsysteme erfolgt, darunter mehrere CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A und CYP4F12), UGT (hauptsächlich UGT1A1 und UGT2B7)

und oxidative Enzyme, die nicht zu CYP450 gehören, ohne dass ein einzelnes Enzym einen wesentlichen Beitrag leistet.

In-vitro-Untersuchungen weisen darauf hin, dass Ponesimod und sein Metabolit M13 bei der therapeutischen Dosis von 20 mg einmal täglich kein klinisch relevantes Arzneimittelwechselwirkungspotenzial für CYP- oder UGT-Enzyme oder Transporter aufweisen.

Elimination

Nach einmaliger intravenöser Anwendung beträgt die Gesamt-Clearance von Ponesimod 3,8 l/Stunde. Die Eliminationshalbwertszeit nach oraler Anwendung beträgt etwa 33 Stunden.

Nach einmaliger oraler Anwendung von ¹⁴C-Ponesimod wurden 57 % bis 80 % der Dosis in den Fäzes nachgewiesen (16 % als unverändertes Ponesimod) und 10 % bis

18% im Urin (kein unverändertes Ponesimod).

Linearität

Nach oraler Anwendung von Ponesimod stiegen C_{max} und AUC im untersuchten Dosisbereich (1–75 mg) ungefähr dosisproportional an. Die Steady-State-Spiegel sind etwa 2,0- bis 2,6-fach höher als bei einer Einzeldosis und werden nach 4 Tagen der Anwendung der Erhaltungsdosis von Ponesimod erreicht.

Besondere Patientenpopulationen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei erwachsenen Teilnehmern mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance, bestimmt nach Cockcroft Gault zwischen 30–59 ml/min bei mittelschwerer und < 30 ml/min bei schwerer Nierenfunktionsstörung) zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der C_{max} und AUC von Ponesimod im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 90 ml/min). Der Einfluss einer Dialyse auf die Pharmakokinetik von Ponesimod wurde nicht untersucht. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung (mehr als 99%) von Ponesimod ist nicht zu erwarten, dass die Gesamtkonzentration und die ungebundene Konzentration von Ponesimod durch Dialyse verändert werden, und es sind aufgrund dieser Überlegungen keine Dosisanpassungen vorgesehen.

Leberfunktionsstörung

Bei erwachsenen Probanden ohne MS mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A, B bzw. C, N = 8 für jede Kategorie) war die $AUC_{0-\infty}$ von Ponesimod im Vergleich zu gesunden Teilnehmern um das 1,3-, 2,0- bzw. 3,1-fache erhöht. Basierend auf der populations-pharmakokinetischen Bewertung in einer größeren Gruppe von Probanden (N = 1245), einschließlich 55 Probanden mit MS mit leichter Leberfunktionsstörung (klassifiziert nach den Kriterien des National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group), wurde eine 1,1-fache Erhöhung der Ponesimod- $AUC_{0-\infty}$ im Vergleich zu gesunden Probanden geschätzt.

Ponesimod ist bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert, da das Risiko von Nebenwirkungen möglicherweise höher ist.

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Alter

Die Ergebnisse einer populationsbezogenen Pharmakokinetikanalyse haben gezeigt, dass das Alter (Bereich: 17 bis 65 Jahre) keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ponesimod hat. Ponesimod wurde bei älteren Patienten (> 65 Jahre) nicht untersucht.

Geschlecht

Das Geschlecht hat keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ponesimod.

Ethnische Zugehörigkeit

Es wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede zwischen japanischen und kaukasischen oder schwarzen und weißen Probanden festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In der Lunge wurden bei Mäusen, Ratten und Hunden nach 4-wöchiger Anwendung von Ponesimod eine vorübergehende adaptive pulmonale Histiozytose und eine Zunahme des Lungengewichts festgestellt, die jedoch nach 13- bis 52-wöchiger Anwendung nicht mehr oder weniger stark ausgeprägt waren. Die NOAELs (no observed adverse effect levels) für Lungenbefunde wurden in 4-wöchigen Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden bestimmt und gingen mit C_{max} - und AUC_{0-24} -Werten einher, die ähnlich oder geringer waren als die systemischen Expositionen im humantherapeutischen Bereich nach einer empfohlenen Humandosis (RHD; Recommended Human Dose) von 20 mg/Tag.

Beim Hund traten die am Herzen beobachteten arteriellen Läsionen sekundär zu hämodynamischen Veränderungen auf. Bekanntlich reagiert der Hund besonders empfindlich auf hämodynamische Veränderungen am Herzen und die damit verbundene Toxizität ist möglicherweise speziesspezifisch und nicht prädiktiv hinsichtlich eines Risikos für den Menschen. Im Vergleich zur systemischen Exposition im humantherapeutischen Bereich bei einer RHD von 20 mg/Tag betrug der NOAEL beim Hund basierend auf der AUC_{0-24} bzw. C_{max} das 4,3- bzw. 6,2-fache der systemischen Exposition im humantherapeutischen Bereich.

Genotoxizität und kanzerogenes Potential

Ponesimod zeigte *in vitro* und *in vivo* kein genotoxisches Potential.

An Mäusen und Ratten wurden über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren orale Kanzerogenitätsstudien mit Ponesimod durchgeführt. Bei Ratten wurden bis zur höchsten untersuchten Dosis keine neoplastischen Läsionen festgestellt, was einer Plasmaexposition (AUC) von Ponesimod entspricht, die 18,7-mal so hoch ist wie beim Menschen mit einer RHD von 20 mg. Bei Mäusen erhöhte Ponesimod die kombinierte Gesamthäufigkeit von Hämangiosarkomen und Hämangiomen bei allen behandelten männlichen Tieren und hochdosierten weiblichen Tieren. Die niedrigste bei Weibchen getestete Dosis entspricht dem No Observed Effect Level (NOEL) für Karzinogenese, und die AUC_{0-24} beträgt das 2,4-fache der systemischen Exposition im humantherapeutischen Bereich bei einer RHD von 20 mg.

Fertilität und Reproduktionstoxizität

Ponesimod hatte bei Ratten keine Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität bei Plasmaexpositionen (AUC) bis zum etwa 18- bzw. 31-fachen (bei Männchen bzw. Weibchen) der RHD von 20 mg/Tag beim Menschen.

Bei oraler Gabe von Ponesimod bei trächtigen Ratten während des Zeitraums der Organogenese, waren das embryo-fetale Überleben, das Wachstum und die morphologische Entwicklung stark beeinträchtigt.

Es wurden ebenfalls teratogene Effekte mit schweren Skelett- und Viszeralanomalien beobachtet. Bei oraler Gabe von Ponesimod bei trächtigen Kaninchen während des Zeitraums der Organogenese wurde ein leichter Anstieg von Postimplantationsverlusten und fetalen Befunden (viszeral und skelettal) festgestellt. Die Plasmaexposition (AUC) bei Ratten und Kaninchen am NOAEL (1 mg/kg/Tag bei beiden Spezies) ist geringer als diejenige beim Menschen mit der RHD von 20 mg/Tag.

Bei oraler Gabe von Ponesimod bei weiblichen Ratten während der Trächtigkeit und Laktation wurden bei der höchsten getesteten Dosis eine verminderte Überlebensrate und Körpergewichtszunahme der Jungtiere sowie eine verzögerte Geschlechtsreife bei den Nachkommen beobachtet. Die Fertilität der F1-Weibchen war vermindert. Die AUC_{0-24} bei einem NOAEL von 10 mg/kg/Tag beträgt das 1,2- bis 1,5-fache der AUC_{0-24} beim Menschen mit der RHD von 20 mg/Tag. Ponesimod war im Plasma der F1-Jungtiere vorhanden, was auf eine Exposition über die Milch des laktierenden Muttertieres schließen lässt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K30
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumdodecylsulfat

Filmüberzug

Hypromellose 2910
Lactose-Monohydrat
Macrogol 3350
Titandioxid (E 171)
Triacetin

Ponvory 3 mg Filmtabletten

Eisen (III)-oxid (E 172)
Eisen (III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

Ponvory 4 mg Filmtabletten

Eisen (III)-oxid (E 172)
Eisen (II,III)-oxid (E 172)

Ponvory 5 mg Filmtabletten

Eisen (II,III)-oxid (E 172)
Eisen (III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

Ponvory 7 mg Filmtabletten

Eisen (III)-oxid (E 172)
Eisen (III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

Ponvory 8 mg Filmtabletten

Eisen (III)-oxid (E 172)
Eisen (II,III)-oxid (E 172)

Ponvory 9 mg Filmtabletten

Eisen (III)-oxid (E 172)
Eisen (II,III)-oxid (E 172)
Eisen (III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

Ponvory 10 mg Filmtabletten

Eisen (III)-oxid (E 172)
Eisen (III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

Ponvory 20 mg Filmtabletten

Eisen (III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Al/Al-Blisterverpackung mit Trockenmittel besteht aus einer beschichteten Al-Kaltformfolie mit integriertem Trockenmittel und einer beschichteten Durchdrückfolie aus Aluminium.

Packung zur Einleitung der Behandlung

Jede Blisterpackung mit 14 Filmtabletten für einen 2-wöchigen Behandlungsplan enthält:

2 Filmtabletten 2 mg
2 Filmtabletten 3 mg
2 Filmtabletten 4 mg
1 Filmtablette 5 mg
1 Filmtablette 6 mg
1 Filmtablette 7 mg
1 Filmtablette 8 mg
1 Filmtablette 9 mg
3 Filmtabletten 10 mg

Ponvory 20 mg Filmtabletten (Packung zur Erhaltungstherapie)

Packung mit 28 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Mai 2021

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt