RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ponvory 2 mg, comprimé pelliculé
Ponvory 3 mg, comprimé pelliculé
Ponvory 4 mg, comprimé pelliculé
Ponvory 5 mg, comprimé pelliculé
Ponvory 6 mg, comprimé pelliculé
Ponvory 7 mg, comprimé pelliculé
Ponvory 8 mg, comprimé pelliculé
Ponvory 9 mg, comprimé pelliculé
Ponvory 10 mg, comprimé pelliculé
Ponvory 20 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ponvory 2 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de ponésimod

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 23 mg de lactose.

Ponvory 3 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 3 mg de ponésimod

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 22 mg de lactose.

Ponvory 4 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 4 mg de ponésimod

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 21 mg de lactose.

Ponvory 5 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de ponésimod

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 118 mg de lactose.

Ponvory 6 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 6 mg de ponésimod

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 117 mg de lactose.

Ponvory 7 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 7 mg de ponésimod

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 117 mg de lactose.

Ponvory 8 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 8 mg de ponésimod

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 116 mg de lactose.

Ponvory 9 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 9 mg de ponésimod

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 115 mg de lactose.

Ponvory 10 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de ponésimod

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 114 mg de lactose.

Ponvory 20 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de ponésimod

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 104 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Ponvory 2 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe ayant un diamètre de 5 mm, présentant le marquage « 2 » sur une face et un arc sur l'autre face.

Ponvory 3 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rouge, rond, biconvexe ayant un diamètre de 5 mm, présentant le marquage « 3 » sur une face et un arc sur l'autre face.

Ponvory 4 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé violet, rond, biconvexe ayant un diamètre de 5 mm, présentant le marquage « 4 » sur une face et un arc sur l'autre face.

Ponvory 5 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé vert, rond, biconvexe ayant un diamètre de 8,6 mm, présentant le marquage « 5 » sur une face et un arc et un « A » sur l'autre face.

Ponvory 6 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe ayant un diamètre de 8,6 mm, présentant le marquage « 6 » sur une face et un arc et un « A » sur l'autre face.

Ponvory 7 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé rouge, rond, biconvexe ayant un diamètre de 8,6 mm, présentant le marquage « 7 » sur une face et un arc et un « A » sur l'autre face.

Ponvory 8 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé violet, rond, biconvexe ayant un diamètre de 8,6 mm, présentant le marquage « 8 » sur une face et un arc et un « A » sur l'autre face.

Ponvory 9 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé marron, rond, biconvexe ayant un diamètre de 8,6 mm, présentant le marquage « 9 » sur une face et un arc et un « A » sur l'autre face.

Ponvory 10 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé orange, rond, biconvexe ayant un diamètre de 8,6 mm, présentant le marquage « 10 » sur une face et un arc et un « A » sur l'autre face.

Ponvory 20 mg, comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé jaune, rond, biconvexe ayant un diamètre de 8,6 mm, présentant le marquage « 20 » sur une face et un arc et un « A » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ponvory est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la sclérose en plaques.

Posologie

Initiation du traitement
Le traitement doit être initié avec un pack d'initiation de traitement pour 14 jours (voir rubrique 6.5). Le traitement débute par un comprimé de 2 mg par voie orale une fois par jour le jour 1 et la dose est augmentée progressivement selon le calendrier de titration décrit dans le tableau 1.

Tableau 1 : Schéma de titration de dose

Jour de titration	Dose journalière
Jours 1 et 2	2 mg
Jours 3 et 4	3 mg
Jours 5 et 6	4 mg
Jour 7	5 mg
Jour 8	6 mg
Jour 9	7 mg
Jour 10	8 mg
Jour 11	9 mg
Jours 12, 13 et 14	10 mg

Si la titration de dose est interrompue, les instructions relatives aux oublis de dose doivent être suivies (voir également la rubrique 4.2, « Ré-initiation du traitement après une interruption pendant la titration de dose ou la période d'entretien »).

Dose d'entretien
Une fois la titration de dose terminée (voir également la rubrique 4.2, Initiation du traitement), la dose d'entretien recommandée de Ponvory est d'un comprimé de 20 mg par voie orale une fois par jour.

Ré-initiation du traitement après une interruption pendant la titration de dose ou la période d'entretien
- si moins de 4 doses consécutives sont oubliées, reprendre le traitement avec la première dose oubliée.
- si 4 doses consécutives ou plus sont oubliées, reprendre le traitement au jour 1 (2 mg) du programme de titration (nouveau pack d'initiation du traitement).

La même surveillance après la première dose que pour l'initiation du traitement est recommandée lorsque 4 doses consécutives ou plus de ponésimod sont oubliées pendant les périodes de titration ou d'entretien.

Populations particulières

Population âgée
Les études cliniques menées avec le ponésimod n'ont pas inclus de patients âgés de 65 ans et plus. Le ponésimod doit être prescrit avec précaution chez les patients âgés de 65 ans et plus, en raison du manque de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité.

Insuffisance rénale
Selon les études de pharmacologie clinique, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2).

Ponvory est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classes B et C de Child-Pugh, respectivement) (voir rubriques 4.3, 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Ponvory chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n’est disponible.

Mode d’administration

Le ponésimod doit être administré par voie orale une fois par jour. Le ponésimod peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- État d’immunodéficience (voir rubrique 4.4).
- Antécédents au cours des 6 derniers mois d’infarctus du myocarde, d’angor instable, d’accident vasculaire cérébral (AVC), d’accident ischémique transitoire (AIT), d’insuffisance cardiaque décompensée nécessitant une hospitalisation ou d’insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la New York Heart Association (NYHA).
- Présence d’un bloc auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième degré de type Mobitz II, de bloc AV du troisième degré ou d'une maladie du sinus, sauf si le patient est porteur d’un stimulateur cardiaque fonctionnel (pacemaker) (voir rubrique 4.4).
- Infections sévères actives, infections chroniques actives.
- Cancers en évolution.
- Insuffisance hépatique modérée ou sévère (classes B et C de Child-Pugh, respectivement).
- Grossesse et femmes en âge de procréer n’utilisant pas de contraception efficace (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d’emploi

Bradyarythmies

Initiation du traitement par le ponésimod
Avant l’initiation du traitement par le ponésimod, un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé chez tous les patients pour rechercher la présence d’anomalies de conduction préexistantes. Chez les patients présentant certaines affections préexistantes, une surveillance lors de l’administration de la première dose est recommandée (voir ci-dessous).

L’initiation du traitement par le ponésimod peut entraîner des diminutions transitoires de la fréquence cardiaque (FC) et des retards de conduction AV (voir rubriques 4.8 et 5.1) ; par conséquent, un schéma de titration de dose doit être utilisé pour atteindre la dose d'entretien du ponésimod (20 mg) (voir rubrique 4.2).

Après l’administration de la première dose du ponésimod, la FC commence généralement à baisser dans l'heure qui suit et atteint la diminution moyenne maximale dans les 2 à 4 heures suivantes. La FC retrouve généralement son niveau initial 4 à 5 heures après l’administration. La diminution moyenne de la FC le jour 1 de l’administration de la dose (2 mg) était de 6 bpm. Avec l'augmentation de la dose après le jour 1, la diminution de la FC est moins prononcée et aucune autre diminution de la FC consécutive à la dose n'est observée après le jour 3.

Des précautions s’imposent en cas d’initiation du traitement par le ponésimod chez des patients recevant un traitement bêta-bloquant en raison des effets bradycardisants additionnels. Une interruption temporaire du traitement par bêta-bloquant peut être nécessaire avant l'initiation du ponésimod (voir rubrique ci-dessous et rubrique 4.5).

Pour les patients recevant une dose stable d'un bêta-bloquant, la FC au repos doit être prise en compte avant d'instaurer le traitement par le ponésimod. Si la FC au repos est supérieure à 55 bpm sous traitement chronique par bêta-bloquants, le ponésimod peut être instauré. Si la FC au repos est inférieure ou égale à 55 bpm, le traitement par bêta-bloquants doit être interrompu jusqu'à ce que la FC

d'inclusion soit supérieure à 55 bpm. Le traitement par le ponésimod peut alors être instauré et le traitement par bêta-bloquants peut être ré-instauré après que le ponésimod ait été porté à la dose d'entretien cible (voir rubrique 4.5). Le traitement par bêta-bloquants peut être instauré chez les patients recevant des doses stables de ponésimod.

Surveillance lors de la première dose chez les patients présentant certaines affections cardiaques préexistantes
Du fait du risque de diminution de la FC lors de l'initiation du traitement par le ponésimod, une surveillance pendant les 4 heures suivant l'administration de la première dose est recommandée chez les patients présentant une bradycardie sinusale [FC inférieure à 55 battements par minute (bpm)], un bloc AV du premier ou deuxième degré (de type Mobitz I) ou ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque survenus plus de 6 mois avant l'initiation du traitement et dont l'état est stable (voir rubrique 5.1).

Administrer la première dose de ponésimod dans un cadre où les ressources nécessaires à la prise en charge appropriée de la bradycardie symptomatique sont disponibles. Surveiller les patients pendant 4 heures après la première dose pour détecter les signes et symptômes de bradycardie en mesurant au minimum le pouls et la pression artérielle toutes les heures. Réaliser un ECG chez ces patients à la fin de la période d'observation de 4 heures.

Une surveillance supplémentaire au-delà de 4 heures est recommandée si l'une des anomalies suivantes est présente (même en l'absence de symptômes), continuer la surveillance jusqu'à ce que l'anomalie soit résolue :
- La FC 4 heures après l'administration de la dose est inférieure à 45 bpm
- La FC 4 heures après l'administration de la dose est la valeur post-dose la plus faible, ce qui peut indiquer que l'effet pharmacodynamique maximal sur le cœur n'a pas encore eu lieu
- L'ECG 4 heures après l'administration de la dose montre un nouveau bloc AV du deuxième degré ou plus

Si une bradycardie ou bradyarythmie symptomatique ou des symptômes liés à la conduction se manifestent après l'administration de la dose, ou si l'ECG réalisé 4 heures après l'administration de la dose montre une nouvelle apparition d'un bloc AV du deuxième degré ou plus ou d'un QTc supérieur ou égal à 500 msec, prendre les mesures appropriées, commencer une surveillance continue de l'ECG et poursuivre la surveillance jusqu'à la disparition des symptômes si aucun traitement pharmacologique n'est nécessaire. Si un traitement pharmacologique est nécessaire, la surveillance doit être maintenue pendant la nuit et une nouvelle période d'observation de 4 heures doit être appliquée après l'administration de la deuxième dose.

Dans les cas suivants, l'avis d'un cardiologue doit être demandé avant l'initiation du traitement par le ponésimod afin de déterminer le rapport bénéfice/risque global et la stratégie de surveillance la plus appropriée
- Chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT significatif (intervalle QTc supérieur à 500 msec) ou qui sont déjà traités avec des médicaments prolongeant l'intervalle QT et ayant des propriétés arythmogènes connues (risque de torsades de pointes)
- Chez les patients atteints de flutter/fibrillation auriculaire ou d'arythmies traités par des médicaments antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, procaïnamide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol) (voir rubrique 4.5)
- Chez les patients atteints de cardiopathie ischémique instable, d'insuffisance cardiaque décompensée survenant plus de 6 mois avant l'initiation du traitement, d'antécédents d'arrêt cardiaque, de maladie vasculaire cérébrale (AIT, accident vasculaire cérébral (AVC) survenant plus de 6 mois avant l'initiation du traitement) et d'hypertension non contrôlée, étant donné qu'une bradycardie significative peut être mal tolérée chez ces patients, le traitement n'est pas recommandé
- Chez les patients ayant des antécédents de bloc AV de type Mobitz II du deuxième degré ou de bloc AV de degré supérieur, de maladie du sinus ou de bloc sino-atrial (voir rubrique 4.3)
- Chez les patients ayant des antécédents de syncope récurrente ou de bradycardie symptomatique

- Chez les patients recevant un traitement concomitant par des médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque (par exemple des bêta-bloquants, des inhibiteurs des canaux calciques non-dihydropyridine comme le diltiazem et le vérapamil, et d'autres médicaments qui peuvent ralentir la FC comme la digoxine) (voir ci-dessus et rubrique 4.5), envisager le besoin éventuel de passer à des médicaments qui ne ralentissent pas la FC. L'utilisation concomitante de ces médicaments lors de l'initiation du ponésimod peut être associée à une bradycardie sévère et à un bloc cardiaque.

Infections

Risque d'infections
Le ponésimod entraine une réduction dose-dépendante du taux de lymphocytes dans le sang périphérique de 30 à 40 % par rapport à la valeur initiale, en raison d'une séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes. Le ponésimod peut donc augmenter le risque d'infections (voir rubrique 4.8). Des infections potentiellement mortelles et fatales rares ont été signalées en association avec des modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P).

Avant d'initier le traitement par le ponésimod, il convient d'examiner les résultats d'une numération-formule sanguine (NFS) récente incluant le taux de lymphocytes (c'est-à-dire réalisée dans les 6 mois ou après l'arrêt d'un traitement antérieur). Des contrôles réguliers de la NFS pendant le traitement sont également recommandés. En cas de nombre absolu de lymphocytes $< 0,2 \times 10^9$/L confirmé, le traitement par le ponésimod doit être interrompu et la reprise du traitement ne pourra être envisagée que lorsque la valeur sera $> 0,8 \times 10^9$/L.

Chez les patients présentant une infection active sévère, l'initiation du traitement par le ponésimod doit être différée jusqu'à la résolution de l'infection.

Des méthodes diagnostiques et des stratégies thérapeutiques efficaces doivent être utilisées chez les patients présentant des symptômes d'infection pendant le traitement. L'interruption du traitement par le ponésimod doit être envisagée si un patient développe une infection grave.

Dans le programme de développement, les effets pharmacodynamiques, tels que les effets de baisse du taux de lymphocytes périphériques, ont été rétablis à la normale dans la semaine suivant l'arrêt du ponésimod. Dans l'étude OPTIMUM, le taux de lymphocytes périphériques est revenu à la normale dans les 2 semaines suivant l'arrêt du ponésimod, ce qui était le premier délai évalué. La surveillance des signes et symptômes d'infection doit être poursuivie pendant 1 à 2 semaines après l'arrêt du ponésimod (voir ci-dessous et rubrique 4.8).

Infections par le virus de l'herpès
Des cas d'infection par le virus de l'herpès ont été signalés dans le programme de développement du ponésimod (voir rubrique 4.8).

Avant l'initiation du traitement, la sérologie pour le virus varicelle-zona (VZV) doit être contrôlée chez les patients n'ayant pas d'antécédent de varicelle confirmé par un professionnel de santé ou de documentation de l'administration du schéma complet de vaccination contre la varicelle. Un schéma complet de vaccination contre la varicelle est recommandé avant l'initiation du traitement par le ponésimod chez les patients ayant une sérologie négative pour le VZV. Le traitement par le ponésimod doit être retardé de 4 semaines après la vaccination pour permettre à celle-ci de produire son plein effet. Voir rubrique Vaccinations ci-dessous.

Infections à cryptocoques
Des cas de méningite cryptococcique (MC) mortelle et d'infections à cryptocoques disséminées ont été signalés avec d'autres modulateurs des récepteurs de la S1P. Aucun cas de MC n'a été signalé chez les patients traités par le ponésimod dans le cadre du programme de développement. Les médecins doivent être attentifs aux symptômes ou signes cliniques de MC. Les patients dont les symptômes ou signes correspondent à une infection à cryptocoques doivent passer un bilan diagnostique sans délai et être traités rapidement. Le traitement par le ponésimod doit être interrompu jusqu'à ce que la présence

d’une infection à cryptocoques ait été exclue. Si une MC est diagnostiquée, un traitement approprié doit être instauré.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive
La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une infection cérébrale virale opportuniste causée par le virus de John-Cunningham (virus JC) qui survient généralement chez les patients immunodéprimés et qui conduit à un handicap sévère, voire au décès. Les symptômes typiques de la LEMP sont divers, s’aggravent en quelques jours à quelques semaines et comprennent une faiblesse corporelle unilatérale progressive ou une maladresse, des troubles de la vision et des modifications de la pensée, de la mémoire et de l’orientation entraînant une confusion et des changements de la personnalité.

Aucun cas de LEMP ou de LEMP-IRIS (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) n'a été signalé chez les patients traités par le ponésimod dans le cadre du programme de développement. Cependant, des cas de LEMP ou de LEMP-IRIS ont été signalés chez des patients recevant des modulateurs des récepteurs de la S1P et d'autres traitements de la SEP et ont été associés à certains facteurs de risque (par exemple patients immunodéprimés, polythérapie par des immunosuppresseurs).

Les médecins doivent être vigilants aux symptômes cliniques ou aux observations à l’imagerie par résonance magnétique (IRM) évocateurs d’une LEMP. Les images à l’IRM peuvent être évocatrices avant les signes ou symptômes cliniques. En cas de suspicion de LEMP, le traitement par le ponésimod doit être interrompu jusqu’à ce que la présence d’une LEMP ait été exclue. En cas de confirmation d’une LEMP, le traitement par le ponésimod doit être arrêté.

L’IRIS a été rapporté chez des patients traités par des modulateurs des récepteurs de la S1P ayant développé une LEMP et ayant ensuite arrêté le traitement. L’IRIS se présente comme un déclin clinique de l’état du patient qui peut être rapide, qui peut entraîner des complications neurologiques graves, voire au décès, et qui est souvent associé à des changements caractéristiques à l’IRM. Le délai d'apparition de l'IRIS chez les patients atteints de LEMP était généralement de quatre mois après l'arrêt du modulateur des récepteurs de la S1P. Une surveillance étroite pour dépister le développement de l’IRIS et un traitement approprié de l’inflammation associée devront être instauré.

Traitements antérieurs et concomitants par des anticancéreux, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs
Chez les patients qui prennent des traitements anticancéreux, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs (y compris des corticostéroïdes), ou s'il existe des antécédents d'utilisation de ces médicaments, il convient d'envisager le risque d’effet additionnel involontaire sur le système immunitaire avant d’initier le traitement par le ponésimod (voir rubrique 4.5).

En cas de relais de médicaments ayant des effets immunitaires prolongés, la demi-vie et le mode d’action de ces médicaments doivent être pris en compte pour éviter un effet additionnel involontaire sur le système immunitaire tout en limitant simultanément le risque de réactivation de la maladie, lors de l’initiation du ponésimod.

Le modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique indique que le taux de lymphocytes est revenu à la normale chez > 90 % des volontaires sains dans la semaine suivant l'arrêt du traitement par le ponésimod (voir rubrique 5.1). Dans le programme de développement, les effets pharmacodynamiques, tels que la baisse du taux de lymphocytes périphériques, ont été rétablis à la normale dans la semaine suivant la dernière dose.

L'utilisation d'immunosuppresseurs peut avoir un effet additionnel sur le système immunitaire. Il convient donc d'être prudent jusqu'à une semaine après la dernière dose de ponésimod (voir rubrique 4.5).

Vaccinations
Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'efficacité et la sécurité de vaccinations de patients prenant du ponésimod. Les vaccinations peuvent être moins efficaces si elles interviennent pendant le traitement par le ponésimod.

Il convient d'éviter l'utilisation de vaccins vivants atténués chez les patients prenant du ponésimod. Si une immunisation par un vaccin vivant atténué est nécessaire, le traitement par le ponésimod doit être interrompu de 1 semaine avant à 4 semaines après une vaccination prévue (voir rubrique 4.5).

Œdème maculaire

Le ponésimod augmente le risque d'œdème maculaire (voir rubrique 4.8). Une évaluation ophtalmique du fond d'œil, y compris de la macula, est recommandée chez tous les patients avant de commencer le traitement et à tout moment si un patient signale un changement de vision pendant le traitement par le ponésimod.

Lors des essais cliniques réalisés chez des patients ayant reçu du ponésimod, quelle que soit la dose, le taux d'œdème maculaire était de 0,7 %, la majorité des patients présentaient des facteurs de risque préexistants ou des affections comorbides. La plupart des cas sont survenus au cours des 6 premiers mois de traitement.

Le traitement par le ponésimod ne doit pas être instauré chez les patients présentant un œdème maculaire tant que l'affection n'est pas résolue.

La poursuite du traitement par le ponésimod chez les patients présentant un œdème maculaire n'a pas été évaluée. Les patients qui présentent des symptômes visuels d'œdème maculaire doivent être évalués et en cas de confirmation, le traitement par le ponésimod doit être arrêté. La décision de reprendre ou non le traitement après la résolution de l'œdème maculaire doit prendre en compte les bénéfices et les risques potentiels pour le patient.

Œdème maculaire chez les patients ayant des antécédents d'uvéite ou de diabète
Le risque d'œdème maculaire est majoré chez les patients ayant des antécédents d'uvéite ou les patients diabétiques pendant le traitement par des modulateurs des récepteurs de la S1P. Par conséquent, ces patients doivent subir des examens réguliers du fond d'œil, y compris de la macula, avant l'initiation du traitement par le ponésimod et faire l'objet d'évaluations de suivi pendant le traitement.

Effets pulmonaires

Des diminutions dose-dépendantes du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et des réductions de la capacité pulmonaire de diffusion du monoxyde de carbone (DL_{CO}) ont été observées chez les patients traités par le ponésimod, principalement au cours du premier mois suivant l'initiation du traitement (voir rubrique 4.8). Les symptômes respiratoires associés au traitement par le ponésimod peuvent être inversés par l'administration d'un bêta$_2$-agoniste à courte durée d'action.

Le ponésimod doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une maladie respiratoire sévère, une fibrose pulmonaire ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive. L'évaluation spirométrique de la fonction respiratoire doit être effectuée pendant le traitement par le ponésimod si cela est cliniquement indiqué.

Lésion hépatique

Des augmentations des transaminases peuvent survenir chez les patients traités par le ponésimod (voir rubrique 4.8). Des dosages récents (réalisés au cours des 6 derniers mois) des transaminases et de la bilirubine doivent être évalués avant l'initiation du traitement par le ponésimod.

Les patients développant des symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, anorexie, éruptions cutanées avec éosinophilie ou ictère et/ou urines foncées inexpliqués pendant le traitement doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter une éventuelle hépatotoxicité. Le ponésimod doit être arrêté si une atteinte hépatique significative est confirmée (par exemple, en cas d'augmentation des ALAT supérieure à 3 fois la LSN et d'augmentation de la bilirubine totale supérieure à 2 fois la LSN).

Bien qu'il n'existe pas de données pour établir que les patients atteints d'une maladie hépatique préexistante présentent un risque accru de développer une élévation des valeurs de tests de la fonction hépatique lorsqu'ils prennent du ponésimod, il convient d'être prudent lors de l'utilisation du ponésimod chez les patients ayant des antécédents de maladie hépatique significative (voir rubrique 4.2).

Augmentation de la pression artérielle

Une légère augmentation réversible de la pression artérielle (variation moyenne inférieure à 3 mm Hg) a été observée chez les patients traités par le ponésimod (voir rubrique 4.8). La pression artérielle doit être régulièrement surveillée pendant le traitement par le ponésimod et prise en charge de manière appropriée.

Tumeurs cutanées

Du fait du risque potentiel de tumeurs cutanées malignes (voir rubrique 4.8), les patients traités par le ponésimod doivent être mis en garde contre l'exposition au soleil sans protection. Ces patients ne doivent pas recevoir de façon concomitante une photothérapie avec des radiations UVB ou une PUVA-thérapie (photochimiothérapie).

Femmes en âge de procréer

D'après les études chez l'animal, le ponésimod peut nuire au fœtus. Du fait du risque pour le fœtus, le ponésimod est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (voir rubriques 4.3 et 4.6). Avant l'initiation du traitement, les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse négatif (voir rubriques 4.6). Étant donné qu'il faut environ 1 semaine pour éliminer le ponésimod de l'organisme, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant le traitement par le ponésimod et jusqu'à 1 semaine après l'arrêt du traitement.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

De rares cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été signalés chez des patients recevant un modulateur des récepteurs de la S1P. De tels événements n'ont pas été signalés chez les patients traités par le ponésimod dans le cadre du programme de développement. Cependant, si un patient traité par le ponésimod développe des symptômes ou signes neurologiques ou psychiatriques inattendus (par exemple des déficits cognitifs, des changements de comportement, des troubles visuels corticaux, ou tout autre symptôme/signe neurologique cortical), tout symptôme ou signe suggérant une augmentation de la pression intracrânienne, ou une détérioration neurologique accélérée, le médecin doit rapidement programmer un examen clinique et neurologique complet et envisager un examen IRM. Les symptômes de SEPR sont généralement réversibles, mais peuvent évoluer en accident vasculaire cérébral ischémique ou en hémorragie cérébrale. Un retard dans le diagnostic et le traitement peut entraîner des séquelles neurologiques permanentes. En cas de suspicion d'un SEPR, le traitement par le ponésimod doit être arrêté.

Retour de l'activité de la maladie après l'arrêt du traitement par le ponésimod

De rares cas d'exacerbation sévère de la maladie, y compris de rebond, ont été rapportés après l'arrêt d'un modulateur des récepteurs de la S1P. La possibilité d'exacerbation sévère de la maladie après l'arrêt du traitement par le ponésimod doit être envisagée. Les patients doivent être surveillés afin de

détecter une exacerbation sévère ou un retour d'activité élevée de la maladie après l'arrêt du ponésimod. Un traitement adapté doit être instauré si nécessaire (voir ci-dessus).

Après l'arrêt du traitement par Ponvory dans le cadre d'une LEMP, une surveillance étroite s'impose pour dépister le développement d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (LEMP-IRIS) (voir ci-dessus).

Excipients

Lactose
Ponvory contient du lactose (voir rubrique 2).
Les patients presentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments anticancéreux, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs

Le ponésimod n'a pas été étudié en association avec des médicaments anticancéreux, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs. La prudence est de mise lors de l'administration concomitante en raison du risque d'effets immunitaires additionnels pendant ce traitement et dans les semaines suivant l'administration (voir rubrique 4.4).

Médicaments antiarythmiques, médicaments qui allongent l'intervalle QT, médicaments qui peuvent ralentir le rythme cardiaque

Le ponésimod n'a pas été étudié chez les patients recevant des médicaments qui allongent l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

Bêta-bloquants

L'effet chronotrope négatif de l'administration concomitante du ponésimod et du propranolol a été évalué dans le cadre d'une étude pharmacodynamique de sécurité dédiée. L'ajout du ponésimod au propranolol à l'état d'équilibre a un effet additionnel sur l'effet de la FC.

Dans une étude sur les interactions médicamenteuses, le schéma d'augmentation de la dose du ponésimod (voir rubrique 4.2) a été administré à des patients recevant du propranolol (80 mg) une fois par jour à l'état d'équilibre. Par rapport au ponésimod seul, l'association avec le propranolol après la première dose de ponésimod (2 mg) a entraîné une diminution de 12,4 bpm (IC à 90 % : -15,6 à -9,1) de la fréquence cardiaque horaire moyenne et, à la première dose de ponésimod (20 mg) après titration, une diminution de 7,4 bpm (IC à 90 % : -10,9 à -3,9) de la fréquence cardiaque horaire moyenne. Aucune modification significative de la pharmacocinétique du ponésimod ou du propranolol n'a été observée.

Vaccinations

Les vaccinations peuvent être moins efficaces si elles sont administrées pendant le traitement par le ponésimod et jusqu'à 1 semaine après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

L'utilisation de vaccins vivants atténués peut entraîner un risque d'infections et doit donc être évitée pendant le traitement par le ponésimod et jusqu'à 1 semaine après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Effet d’autres médicaments sur le ponésimod

Les médicaments qui sont des inhibiteurs des principales enzymes CYP ou UGT sont peu susceptibles d'avoir un impact sur la pharmacocinétique du ponésimod (voir rubrique 5.2).

Aucun ajustement de dose n’est nécessaire lorsque le ponésimod est administré de façon concomitante avec de puissants inducteurs du CYP3A4 et de l’UGT1A1. L’administration concomitante de la carbamazépine 300 mg deux fois par jour (puissant inducteur du CYP3A4 et de l’UGT1A1), à l’état d’équilibre, a diminué le C_{max} du ponésimod de 19,6 % et son AUC de 27,5 %. Cette diminution n’est pas cliniquement significative.

Le ponésimod n'est pas un substrat des transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1 ou OATP1B3. Les médicaments qui sont des inhibiteurs de ces transporteurs sont peu susceptibles d'avoir un impact sur la pharmacocinétique du ponésimod.

Effet du ponésimod sur d’autres médicaments

Il est peu probable que le ponésimod et ses métabolites présentent une potentielle interaction médicamenteuse cliniquement pertinente avec les enzymes CYP ou UGT, ou les transporteurs (voir rubrique 5.2).

Contraceptifs oraux

L’administration concomitante de ponésimod avec un contraceptif hormonal oral (contenant 1 mg de noréthistérone/noréthindrone et 35 µg d'éthinylestradiol) n'a montré aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente avec le ponésimod. Par conséquent, l'utilisation concomitante du ponésimod ne devrait pas réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Aucune étude d’interaction n’a été réalisée avec les contraceptifs oraux contenant d’autres progestatifs. Cependant, on ne s'attend pas à ce que le ponésimod ait un effet sur leur exposition.

Population pédiatrique

Les études d’interaction n’ont été réalisées que chez l’adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Ponvory est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer qui n’utilisent pas de contraception efficace (voir rubrique 4.3). Avant l’instauration du traitement par Ponvory chez les femmes en âge de procréer, un résultat négatif du test de grossesse doit être disponible et les patientes doivent être informées du potentiel risque grave pour le fœtus et de la nécessité d'une contraception efficace pendant le traitement par le ponésimod. Comme il faut environ 1 semaine pour éliminer le ponésimod de l’organisme après l’arrêt du traitement, le risque potentiel pour le fœtus peut persister et les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant cette période (voir rubrique 4.4).

Des mesures spécifiques sont également présentes dans la liste de contrôle destinée aux professionnels de santé. Ces mesures doivent être instaurées avant de prescrire le ponésimod aux patientes et pendant le traitement.

Lors de l’arrêt du traitement par le ponésimod en vue d’une grossesse, le retour possible de l’activité de la maladie doit être envisagé (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Ponvory est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Bien qu'il n'existe pas de données sur l'utilisation du ponésimod chez la femme enceinte, les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). En cas de grossesse survenant pendant le traitement, le ponésimod doit être immédiatement arrêté. Un avis médical doit être donné sur le risque d'effets nocifs pour le fœtus associés au traitement (voir rubrique 5.3) et des examens de suivi doivent être effectués.

D'après l'expérience clinique acquise chez des patientes recevant un autre modulateur des récepteurs de la S1P, l'utilisation est associée à un risque accru de malformations congénitales majeures.

Allaitement

On ne sait pas si le ponésimod ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Une étude chez des rates en lactation a mis en évidence une excrétion du ponésimod dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Ponvory ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

L'effet du ponésimod sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Les données des études précliniques ne suggèrent pas que le ponésimod soit associé à un risque accru de réduction de la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ponvory n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : rhinopharyngite (19,7 %), augmentation de l'alanine aminotransférase (17,9 %) et infection des voies respiratoires supérieures (11 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables observés chez les patients traités par le ponésimod dans les études cliniques contrôlées et les études d'extension non contrôlées sont classés par fréquence, en commençant par les effets les plus fréquents. Les fréquences sont définies en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures	infection des voies urinaires, bronchite, grippe, rhinite, infection des voies respiratoires, infection virale des voies respiratoires, pharyngite, sinusite, infection virale, herpes, zona, laryngite, pneumonie	
Affections hématologiques et du système lymphatique		lymphopénie, diminution du taux de lymphocytes	
Affections psychiatriques		dépression, insomnie, anxiété	
Affections du système nerveux		étourdissements, hypoesthésie, somnolence, migraine, convulsion	
Affections oculaires		œdème maculaire	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		vertiges	
Affections cardiaques			bradycardie
Affections vasculaires		hypertension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		dyspnée, toux	
Affections gastro-intestinales		dyspepsie	bouche sèche
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		douleur dorsale, arthralgie, douleur dans les extrémités, entorse ligamentaire	gonflement des articulations
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		fatigue, pyrexie, œdème périphérique, gêne thoracique	
Investigations	augmentation de l'alanine aminotransférase	augmentation de l'aspartate aminotransférase, hypercholestérolémie, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la protéine C réactive, augmentation des transaminases, augmentation du cholestérol sanguin	hyperkaliémie

Description de certains effets indésirables

Bradyarythmies
Dans l'étude OPTIMUM de phase 3 (voir rubrique 5.1), une bradycardie a été rapportée à l'initiation du traitement (bradycardie sinusale/FC inférieure à 50 bpm à l'ECG le jour 1) chez 5,8 % des patients traités par le ponésimod, contre 1,6 % des patients recevant 14 mg de tériflunomide. Les patients présentant une bradycardie étaient généralement asymptomatiques. La bradycardie s'est résolue chez tous les patients sans intervention et n'a pas nécessité l'arrêt du traitement par le ponésimod. Le jour 1, 3 patients traités par le ponésimod présentaient une FC post-dose asymptomatique inférieure ou égale à 40 bpm ; les 3 patients avaient tous une FC initiale inférieure à 55 bpm.

L'initiation du traitement par le ponésimod a été associée à des retards de conduction AV transitoires suivant un schéma temporel similaire à la diminution de la FC observée pendant la titration de dose. Les retards de conduction AV se sont manifestés par un bloc AV du premier degré (allongement de l'intervalle PR à l'ECG), qui s'est produit chez 3,4 % des patients traités par le ponésimod et chez 1,2 % des patients recevant 14 mg de tériflunomide dans l'étude OPTIMUM. Aucun bloc AV du second degré, de type Mobitz I (Wenckebach), n'a été observé dans OPTIMUM. Les anomalies de conduction étaient généralement de nature transitoire, asymptomatique, ont disparu dans les 24 heures, se sont résolues sans intervention, et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement par le ponésimod.

Infections
Dans l'étude OPTIMUM de phase 3 (voir rubrique 5.1), le taux global d'infections était comparable entre les patients traités par le ponésimod et ceux recevant 14 mg de tériflunomide (54,2 % contre 52,1 % respectivement). Les rhinopharyngites et les infections virales étaient plus fréquentes chez les patients traités par le ponésimod. Des infections graves ou sévères sont apparues à un taux de 1,6 % chez les patients traités par le ponésimod, contre 0,9 % chez les patients recevant 14 mg de tériflunomide.

Dans OPTIMUM, le taux d'infections herpétiques n'était pas différent entre les patients traités par le ponésimod et ceux recevant 14 mg de tériflunomide (4,8 %).

Diminution du taux de lymphocytes
Dans OPTIMUM, 3,2 % des patients traités par le ponésimod, contre aucun des patients recevant 14 mg de tériflunomide, ont présenté un taux de lymphocytes inférieur à $0,2 \times 10^9$/L les valeurs revenant généralement à plus de $0,2 \times 10^9$/L avec la poursuite du traitement par le ponésimod.

Œdème maculaire
Dans OPTIMUM, un œdème maculaire a été signalé chez 1,1 % des patients traités par le ponésimod, contre aucun des patients recevant 14 mg de tériflunomide.

Élévation des enzymes hépatiques
Dans OPTIMUM, des élévations de l'ALAT de trois et cinq fois la limite supérieure de la normale (LSN) sont survenues chez 17,3 % et 4,6 % des patients traités par le ponésimod, respectivement, contre 8,3 % et 2,5 % des patients recevant 14 mg de tériflunomide, respectivement. Une élévation de l'ALAT de huit fois la LSN a été observée chez 0,7 % des patients traités par le ponésimod, contre 2,1 % chez les patients recevant 14 mg de tériflunomide. La majorité des élévations se sont produites dans les 6 ou 12 mois suivant l'initiation du traitement. Les taux d'ALAT sont revenus à la normale après l'arrêt du ponésimod. La plupart des cas d'augmentation de l'ALAT $\geq 3 \times$ LSN ont été résolus avec la poursuite du traitement par le ponésimod, et les autres cas ont été résolus avec l'arrêt du traitement. Lors des essais cliniques, le ponésimod était arrêté si l'élévation dépassait une augmentation de 3 fois la LSN et si le patient présentait des symptômes liés à un dysfonctionnement hépatique.

Effets pulmonaires
Des diminutions dose-dépendantes du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) ont été observées chez les patients traités par le ponésimod (voir rubrique 4.4). Dans l'étude OPTIMUM, une proportion plus élevée de patients traités par le ponésimod (19,4 %) a enregistré une réduction de plus

de 20 % par rapport à l'inclusion, du pourcentage de VEMS prédit par rapport à 10,6 % des patients recevant 14 mg de tériflunomide. La réduction par rapport à l'inclusion du pourcentage de VEMS prédit à 2 ans était de 8,3 % chez les patients traités par le ponésimod, contre 4,4 % chez les patients recevant 14 mg de tériflunomide. Les variations du VEMS et de la DL_{CO} semblent être partiellement réversibles après l'arrêt du traitement. Dans l'étude OPTIMUM, 7 patients ont arrêté le ponésimod en raison d'effets indésirables pulmonaires (dyspnée). Le ponésimod a été testé chez des patients atteints de SEP présentant un asthme léger à modéré ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive. Les variations du VEMS étaient similaires dans ce sous-groupe par rapport au sous-groupe de patients ne présentant pas d'affections pulmonaires à l'inclusion.

Augmentation de la pression artérielle
Dans OPTIMUM, l'augmentation moyenne chez les patients traités par le ponésimod était de 2,9 mm Hg pour la pression artérielle systolique et de 2,8 mm Hg pour la pression artérielle diastolique, contre 2,8 mm Hg et 3,1 mm Hg, respectivement chez les patients recevant 14 mg de tériflunomide. L'augmentation de la pression artérielle avec le ponésimod a été détectée pour la première fois environ 1 mois après l'initiation du traitement et a persisté avec la poursuite du traitement. Les valeurs de la pression artérielle après l'arrêt du traitement par le ponésimod indiquent une réversibilité. L'hypertension a été signalée comme un effet indésirable chez 10,1 % des patients traités par le ponésimod et chez 9,0 % des patients recevant 14 mg de tériflunomide.

Tumeurs cutanées
Dans OPTIMUM, un cas de mélanome malin et deux cas de carcinome basocellulaire (0,4 %) ont été signalés chez les patients traités par le ponésimod, contre un cas de carcinome basocellulaire (0,2 %) chez les patients recevant 14 mg de tériflunomide. Un risque accru de tumeurs malignes cutanées a été signalé en association avec un autre modulateur des récepteurs de la S1P.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

En cas de surdosage du ponésimod, en particulier lors de l'instauration/la reprise du traitement, il est important d'observer les signes et symptômes de bradycardie ainsi que les blocs de conduction AV, ce qui peut inclure une surveillance pendant la nuit. Le pouls et la pression artérielle doivent être mesurées à intervalles réguliers et des ECG doivent être réalisés (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique au ponésimod. Ni la dialyse ni l'échange de plasma n'entraînerait une élimination significative du ponésimod de l'organisme. La diminution de la fréquence cardiaque induite par le ponésimod peut être inversée par l'atropine.

En cas de surdosage, il convient d'interrompre le ponésimod et d'administrer un traitement général de support jusqu'à ce que la toxicité clinique ait diminué ou soit résolue. Il est conseillé de contacter un centre antipoison pour obtenir les dernières recommandations pour la prise en charge d'un surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AA50

Mécanisme d'action

Le ponésimod est un modulateur des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (S1P). Le ponésimod se lie avec une grande affinité aux récepteurs S1P 1 situés sur les lymphocytes.

Le ponésimod bloque la capacité des lymphocytes à sortir des ganglions lymphatiques, réduisant ainsi le taux de lymphocytes dans le sang périphérique. Le mécanisme par lequel le ponésimod exerce ses effets thérapeutiques dans la sclérose en plaques pourrait impliquer la réduction de la migration des lymphocytes vers le système nerveux central.

Effets pharmacodynamiques

Système immunitaire
Chez des volontaires sains, le ponésimod induit une diminution dose-dépendante du taux de lymphocytes dans le sang périphérique à partir d'une dose unique de 5 mg, la plus grande réduction étant observée 6 heures après la dose, due à la séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes. Après 7 doses quotidiennes de 20 mg, la plus grande diminution du taux moyen absolu de lymphocytes était de 26 % de la valeur initiale (650 cellules/µl), observée 6 heures après l'administration. Les cellules B [CD19+] et les sous-types de cellules T [CD3+], T auxiliaires [CD3+CD4+] et T cytotoxiques [CD3+CD8+] du sang périphérique sont toutes affectées, alors que les cellules NK ne le sont pas. Les cellules T auxiliaires étaient plus sensibles aux effets du ponésimod que les cellules T cytotoxiques.

Le modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique indique que le taux de lymphocytes est revenu à la normale chez > 90 % des volontaires sains dans la semaine suivant l'arrêt du traitement. Dans le programme de développement, le taux de lymphocytes périphériques est revenu à la normale dans la semaine suivant l'arrêt du ponésimod.

Dans l'étude OPTIMUM, le taux de lymphocytes est revenu à la normale chez 94 % des patients et à plus de $0,8 \times 10^9$ cellules/L chez 99 % des patients lors de la première visite de suivi prévue (jour 15) après l'arrêt du traitement par le ponésimod.

Fréquence et rythme cardiaque
Le ponésimod provoque une diminution dose-dépendante transitoire de la FC et des retards de conduction AV lors de l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4). Les baisses de la FC ont atteint un plateau à des doses supérieures ou égales à 40 mg, et des événements bradyarythmiques (blocs AV) ont été détectés à une incidence plus élevée sous traitement par le ponésimod, par rapport au placebo. Cet effet commence dans la première heure suivant l'administration de la première dose et est maximal 2 à 4 heures après. La FC revient généralement aux valeurs d'avant administration de la première dose après 4 à 5 heures. Cet effet sur la FC diminue après administration répétée, ce qui indique une tolérance.

L'augmentation progressive des doses de ponésimod permet une réduction de la FC moins prononcée et aucun bloc AV de type Mobitz II du deuxième degré ou de degré supérieur n'a été observé.

La diminution de la FC induite par le ponésimod peut être inversée par l'atropine.

Effet sur l'intervalle QT/QTc et électrophysiologie cardiaque
Dans une étude approfondie sur l'intervalle QT à des doses supra-thérapeutiques de 40 mg et 100 mg (2 et 5 fois la dose d'entretien recommandée respectivement) de ponésimod à l'état d'équilibre, le traitement par le ponésimod a entraîné un léger allongement de l'intervalle QT corrigé individuellement (QTcI), avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral (IC) à 90 % de 11,3 ms (à 40 mg) et 14,0 ms (à 100 mg). Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence de valeurs aberrantes du QTcI associées au traitement par le ponésimod, que ce soit en valeurs absolues ou en variation par rapport à l'inclusion. Sur la base de la relation concentration-effet, aucun effet cliniquement pertinent sur l'intervalle QTc n'est attendu pour la dose thérapeutique de 20 mg (voir rubrique 4.4).

Fonction pulmonaire
Des diminutions dose dépendantes de la valeur absolue du volume expiratoire maximal par seconde ont été observées chez les patients traités par le ponésimod et étaient plus importantes que chez les patients sous placebo (voir rubrique 4.8).

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du ponésimod a été évaluée dans l'étude de phase 3 OPTIMUM, une étude de supériorité multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, contrôlée contre comparateur actif chez des patients atteints de SEP récurrente (SEP-R) traités pendant 108 semaines. L'étude incluait des patients présentant une forme récurrente de la SEP depuis son apparition (SEP-RR ou SEP-SP avec poussées superposées) et un score sur l'échelle d'évaluation du handicap (Expanded Disability Status Scale : EDSS) de 0 à 5,5, ayant subi au moins une poussée au cours de l'année précédente, ou deux poussées au cours des deux années précédentes, ou présentant au moins une lésion rehaussée après injection de gadolinium (Gd+) lors d'une IRM du cerveau au cours des 6 mois précédents ou à l'inclusion.

Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du ponésimod une fois par jour, soit 14 mg de tériflunomide, en commençant par une titration de dose sur 14 jours (voir rubrique 4.2). Des examens neurologiques étaient réalisés toutes les 12 semaines ainsi qu'en cas de suspision d'une poussée. Des IRM cérébrales étaient réalisées à l'inclusion puis aux semaines 60 et 108.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le taux annualisé de poussées (TAP) de l'inclusion jusqu'à la fin de l'étude. Les tests séquentiels hiérarchisés prédéfinis incluaient le critère d'évaluation principal et les critères d'évaluation secondaires : le nombre cumulé de lésions actives uniques combinées (combined unique active lesions : CUAL, définies comme les nouvelles lésions Gd+ en T1 plus le nombre de lésions nouvelles ou élargies en T2 [sans double comptage des lésions]) de l'inclusion à la semaine 108 ; le délai jusqu'à la progression du handicap confirmée à 12 semaines (confirmed disability accumulation : CDA) de l'inclusion à la fin de l'étude ; et le délai jusqu'à la CDA à 24 semaines, de l'inclusion à la fin de l'étude. La CDA à 12 semaines était définie comme une augmentation d'au moins 1,5 sur l'EDSS chez les patients ayant un score EDSS initial de 0 ou une augmentation d'au moins 1,0 sur l'EDSS chez les patients ayant un score EDSS initial compris entre 1,0 et 5,0, ou une augmentation d'au moins 0,5 sur l'EDSS chez les patients ayant un score EDSS initial ≥ 5,5, qui a été confirmée après 12 semaines.

Dans OPTIMUM, 1 133 patients ont été randomisés pour recevoir soit du ponésimod (N = 567) soit du tériflunomide 14 mg (N = 566) ; 86,4 % des patients traités par ponésimod et 87,5 % des patients traités par tériflunomide 14 mg ont terminé l'étude conformément au protocole. À l'inclusion, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient équilibrées entre les groupes de traitement. À l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 37 ans (écart type 8,74), 97 % étaient blancs et 65 % étaient des femmes. La durée moyenne de la maladie était de 7,6 ans, le nombre moyen de poussées au cours de l'année précédente était de 1,3 et le score EDSS moyen était de 2,6 ; 57 % des patients n'avaient reçu aucun autre traitement de fond de la SEP. À l'inclusion, 40 % des patients

traités par le ponésimod présentaient une ou plusieurs lésions Gd+ en T1 à l'IRM du cerveau (moyenne de 1,9).

Les résultats sont présentés dans le tableau 3. L'analyse de populations de patients avec différents niveaux d'activité de la maladie à l'inclusion, incluant les patients présentant une maladie active et très active, a montré que l'efficacité du ponésimod sur les critères d'évaluation principal et secondaires était cohérente avec celle observée dans la population globale de l'étude.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité de l'étude OPTIMUM

	Ponésimod 20 mg	**Tériflunomide 14 mg**
Critère d'évaluation clinique	N = 567	N = 566
Critère d'évaluation principal		
Taux annualisé de poussées[a]	0,202	0,290
Réduction relative	30,5 % (p = 0,0003)* (LC à 95 % : 15,2 %, 43,0 %)	
Patients avec au moins une poussée confirmée	29,3 %	39,4 %
Critères d'évaluation secondaires		
Progression du handicap confirmée (CDA)[b]	N = 567	N = 566
Patients[b] avec CDA à 12 semaines	10,8 %	13,2 %
Réduction du risque relatif[c]	17 % (p = 0,2939) (LC à 95 % : -18 %, 42 %)	
Patients[b] avec CDA à 24 semaines	8,7 %	10,5 %
Réduction du risque relatif[c]	16 % (p = 0,3720) (LC à 95 % : -24 %, 43 %)	
Critères d'évaluation IRM		
Nombre cumulé de lésions actives uniques combinées (CUALs)	N = 539	N = 536
Nombre moyen de CUALs par an[d]	1,41	3,16
Réduction relative	56 % (p < 0,0001)* (LC à 95 % : 45,8 %, 63,6 %)	

Toutes les analyses sont basées sur l'échantillon complet d'analyse (full analysis set : FAS), qui comprend tous les patients randomisés. "N" désigne le nombre de patients inclus dans chaque analyse des critères d'évaluation, par groupe de traitement.

[a] Définies comme le nombre moyen de poussées confirmées par an jusqu'à la fin de l'étude (modèle de régression binomial négatif avec variables de stratification (EDSS ≤ 3,5 versus EDSS > 3,5 ; DMT au cours des 2 dernières années précédant la randomisation [Oui/Non]) et le nombre de poussées dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude (< = 1, > = 2) comme covariables)

[b] D'après le délai jusqu'au premier événement de CDA à 12 semaines/24 semaines jusqu'à la fin de l'étude (estimations de Kaplan-Meier à la semaine 108)

[c] Défini comme le délai jusqu'à une CDA à 12 semaines/24 semaines de l'inclusion à la fin de l'étude (modèle à risques proportionnels de Cox stratifié, valeur p basée sur le test du log-rank stratifié). Deux méthodes de comparaison indirecte planifiées à l'avance ont toutes deux montré un effet cliniquement significatif du ponésimod par rapport au placebo dans le délai jusqu'à la première CDA à 12 semaines. L'approche de la comparaison indirecte ajustée (Matching-Adjusted Indirect Comparison : MAIC) a montré que le ponésimod réduisait la CDA à 12 semaines de 40 % par rapport au placebo (risque relatif : 0,60 [LC à 95 % : 0,34, 1,05]) et la méta-analyse basée sur un modèle (Model-Based Meta-Analysis, MBMA) a montré que le ponésimod réduisait le risque de CDA à 12 semaines de 39 % par rapport au placebo (risque relatif : 0,61 [LC à 95 % : 0,47, 0,80]).

[d] Définies comme les nouvelles lésions Gd+ en T1 plus les lésions nouvelles ou élargies en T2 [sans double comptage des lésions] par an de l'inclusion à la semaine 108 (modèle de régression binomial négatif avec facteurs de stratification et lésions Gd+ en T1 (présentes/absentes) à l'inclusion comme covariables)

* Statistiquement significatif conformément à la stratégie prédéfinie d'analyse de la multiplicité, LC : Limites de confiance

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ponvory dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la sclérose en plaques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du ponésimod est similaire chez les volontaires sains et les patients atteints de sclérose en plaques.
Le profil pharmacocinétique du ponésimod a montré une variabilité « faible à modérée » entre les patients, d'environ 6 % à 33 % et une variabilité intra-sujet « faible », d'environ 12 % à 20 %.

Absorption

Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale du ponésimod est de 2 à 4 heures après l'administration de la dose. La biodisponibilité orale absolue d'une dose de 10 mg est de 83,8 %.

Effet des aliments
Les aliments n'ont pas d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du ponésimod, par conséquent le ponésimod peut être pris avec ou sans nourriture.

Distribution

Après administration intraveineuse chez des volontaires sains, le volume de distribution du ponésimod à l'état d'équilibre est de 160 L.

Le ponésimod est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %) et est principalement (78,5 %) distribué dans la fraction plasmatique du sang total. Les études chez l'animal montrent que le ponésimod traverse facilement la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation

Chez l'Homme, le ponésimod est largement métabolisé avant d'être excrété, même si le ponésimod inchangé est le principal composant circulant dans le plasma. Deux métabolites inactifs circulants, M12 et M13, ont également été identifiés dans le plasma humain. Le métabolite M13 représente environ 20 % et le M12 6 % de l'exposition totale à la substance active. Les deux métabolites sont inactifs au niveau des récepteurs S1P aux concentrations atteintes avec les doses thérapeutiques du ponésimod.

Des études *in vitro* avec des préparations de foie humain indiquent que le métabolisme du ponésimod se fait par le biais de systèmes enzymatiques multiples et distincts, y compris de multiples CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A et CYP4F12), UGT (principalement UGT1A1 et UGT2B7) et des enzymes oxydantes autres que CYP450, sans contribution majeure d'une seule enzyme.

Les investigations *in vitro* indiquent qu'à la dose thérapeutique de 20 mg une fois par jour, le ponésimod et son métabolite M13 ne présentent aucun potentiel d'interaction médicamenteuse cliniquement pertinent pour les enzymes CYP ou UGT, ou les transporteurs.

Élimination

Après une seule administration par voie intraveineuse, la clairance totale du ponésimod est de 3,8 l/heure. La demi-vie d'élimination après administration orale est d'environ 33 heures.

Après une seule administration orale de ^{14}C-ponésimod, 57 % à 80 % de la dose a été récupérée dans les fèces (16 % sous forme de ponésimod inchangé), et 10 % à 18 % dans les urines (pas de ponésimod inchangé).

Linéarité

Après l'administration orale de ponésimod, la C_{max} et l'ASC ont augmenté de manière relativement proportionnelle à la dose dans la gamme de doses étudiée (1 à 75 mg). Les concentrations à l'état d'équilibre sont environ 2,0 à 2,6 fois plus élevées qu'avec une dose unique et sont atteintes après 4 jours d'administration de la dose d'entretien du ponésimod.

Populations particulières

Insuffisance rénale
Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine (ClCr) estimée par la formule de Cockroft-Gault entre 30 et 59 ml/min pour la modérée et < 30 ml/min pour la sévère), il n'y a pas eu de changements significatifs de la C_{max} et de l'ASC du ponésimod par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (ClCr > 90 ml/min). L'effet de la dialyse sur la pharmacocinétique du ponésimod n'a pas été étudié. En raison de la forte liaison du ponésimod aux protéines plasmatiques (supérieure à 99 %), la dialyse ne devrait pas modifier la concentration totale et non liée du ponésimod et aucun ajustement posologique n'est prévu sur la base de ces considérations.

Insuffisance hépatique
Chez les patients adultes sans SEP, atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (classes A, B et C de Child-Pugh, respectivement, N = 8 pour chaque catégorie), l'$ASC_{0-\infty}$ du ponésimod a été multipliée par 1,3; 2,0 et 3,1 respectivement par rapport aux volontaires sains. Sur la base de l'évaluation pharmacocinétique de la population dans un plus grand groupe de sujets (N = 1 245), dont 55 sujets avec SEP et insuffisance hépatique légère (sur la base des critères du Groupe de travail sur le dysfonctionnement des organes de l'Institut américain du cancer (National Cancer Institute - Organ Dysfunction Working Group)), une élévation de 1,1 fois de l'$ASC_{0-\infty}$ du ponésimod a été estimée, par comparaison aux sujets dont la fonction hépatique est normale.

Le ponésimod est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère, car le risque d'effets indésirables peut être plus élevé.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh).

Âge
Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population ont indiqué que l'âge (de 17 à 65 ans) n'influençait pas de manière significative la pharmacocinétique du ponésimod. Le ponésimod n'a pas été étudié chez les personnes âgées (> 65 ans).

Sexe
Le sexe n'a pas d'influence cliniquement significative sur la pharmacocinétique du ponésimod.

Origine ethnique
Aucune différence pharmacocinétique cliniquement pertinente n'a été observée entre les patients japonais et caucasiens ni entre les patients noirs et blancs.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans le poumon, une histiocytose pulmonaire adaptative transitoire et une augmentation du poids des poumons ont été observées chez la souris, le rat et le chien après 4 semaines d'administration du ponésimod, mais n'étaient plus présentes ou étaient moins prononcées après 13 à 52 semaines d'administration. Les doses sans effet indésirable observé (no-observed-adverse-effect levels,

NOAEL) pour les poumons ont été identifiées dans des études de toxicité de 4 semaines chez le rat et le chien et ont été associées à des valeurs de C_{max} et d'ASC_{0-24} similaires ou inférieures aux expositions systémiques chez l'Homme après l'administration de la dose humaine recommandée (DHR) de 20 mg/jour.

Chez le chien, les lésions artérielles observées au niveau du cœur étaient secondaires à des changements hémodynamiques. Le chien est connu pour être particulièrement sensible aux changements hémodynamiques du cœur et la toxicité associée peut être spécifique à l'espèce et non prédictive d'un risque chez l'Homme. Par rapport à l'exposition systémique humaine à une dose de 20 mg/jour, la NOAEL chez le chien était 4,3 et 6,2 fois plus élevée que l'exposition systémique humaine basée sur l'ASC_{0-24} et la C_{max}, respectivement.

Génotoxicité et carcinogénicité

Le ponésimod n'a pas révélé de potentiel génotoxique *in vitro* et *in vivo*.

Des études de carcinogénicité orale du ponésimod ont été menées chez la souris et le rat sur une période allant jusqu'à 2 ans. Chez le rat, aucune lésion néoplasique n'a été observée jusqu'à la plus forte dose testée, correspondant à une exposition plasmatique au ponésimod (ASC) 18,7 fois supérieure à celle de l'homme à la DHR de 20 mg. Chez la souris, le ponésimod a augmenté l'incidence totale combinée des hémangiosarcomes et des hémangiomes chez tous les mâles traités et les femelles ayant reçu une forte dose. La plus faible dose testée chez les femelles est la dose sans effet observé (NOEL) pour la carcinogenèse, et l'ASC_{0-24} est 2,4 fois plus élevée que les expositions systémiques humaines à la DHR de 20 mg.

Fertilité et toxicité sur la reproduction

Le ponésimod n'a pas eu d'effet sur la fertilité mâle et femelle chez le rat à des expositions plasmatiques (ASC) atteignant jusqu'à environ 18 et 31 fois (pour les mâles et les femelles, respectivement) l'exposition chez l'Homme à la DHR de 20 mg/jour.

Lorsque le ponésimod a été administré par voie orale à des rates gravides pendant la période d'organogenèse, la survie embryo-foetale, la croissance et le développement morphologique ont été gravement compromis. Des effets tératogènes avec anomalies majeures du squelette et des viscères ont également été observés. Lorsque le ponésimod a été administré par voie orale à des lapines gravides pendant la période d'organogenèse, une légère augmentation des pertes post-implantation et des résultats fœtaux (viscéraux et squelettiques) a été constatée. L'exposition plasmatique (ASC) chez le rat et le lapin à la NOAEL (1 mg/kg/jour chez les deux espèces) est inférieure à celle de l'Homme à la DHR de 20 mg/jour.

Lorsque le ponésimod a été administré par voie orale à des rates tout au long de la gestation et de l'allaitement, une diminution de la survie des petits et une prise de poids, ainsi qu'un retard de la maturation sexuelle ont été observés chez la progéniture à la plus forte dose testée. La fertilité des femelles F1 a été réduite. L'ASC_{0-24} à la NOAEL de 10 mg/kg/jour est 1,2 à 1,5 fois celle de l'Homme à la DHR de 20 mg/jour. Le ponésimod était présent dans le plasma des ratons F1, ce qui indique une exposition par le lait de la mère en lactation.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Croscarmellose de sodium
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

Cellulose microcristalline
Povidone K30
Silice colloïdale anhydre
Laurilsulfate de sodium

Enrobage du comprimé

Hypromellose 2910
Lactose monohydraté
Macrogol 3350
Dioxyde de titane
Triacétine

Ponvory 3 mg, comprimé pelliculé
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

Ponvory 4 mg, comprimé pelliculé
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

Ponvory 5 mg, comprimé pelliculé
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

Ponvory 7 mg, comprimé pelliculé
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

Ponvory 8 mg, comprimé pelliculé
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)

Ponvory 9 mg, comprimé pelliculé
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

Ponvory 10 mg, comprimé pelliculé
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

Ponvory 20 mg, comprimé pelliculé
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l’emballage

La plaquette alu/alu avec dessicant se compose d'un film formé à froid en alu stratifié avec dessicant intégré et d'un film d’operculage en alu stratifié à enfoncer.

Pack d’initiation du traitement

Chaque plaquette de 14 comprimés pelliculés pour 2 semaines de traitement contient :
2 comprimés pelliculés de 2 mg
2 comprimés pelliculés de 3 mg
2 comprimés pelliculés de 4 mg
1 comprimé pelliculé de 5 mg
1 comprimé pelliculé de 6 mg
1 comprimé pelliculé de 7 mg
1 comprimé pelliculé de 8 mg
1 comprimé pelliculé de 9 mg
3 comprimés pelliculés de 10 mg

Ponvory 20 mg, comprimé pelliculé (pack d’entretien)

Boîte de 28 comprimés pelliculés ou conditionnement multiple contenant 84 (3 boîtes de 28) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 mai 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

25/07/2024