

ANNEXE I

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, procainamide) 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 entraîne 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 n'a été signalé chez les patients traités par le ponésimod dans le cadre du programme de développement. Cependant, des cas de LEMP ont été signalés chez des patients recevant un modulateur des récepteurs de la S1P et d'autres traitements de la SEP et l'infection a été associée 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.

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 SIP. 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 bêta₂-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 inexplicables 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).

Excipients

Lactose

Ponvory contient du lactose (voir rubrique 2).

Les patients présentant 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 de 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).

L'administration concomitante de ponésimod avec de puissants inducteurs de multiples voies métaboliques du ponésimod (voir rubrique 5.2) peut diminuer l'exposition systémique au ponésimod. Il n'est pas certain que cette diminution soit cliniquement pertinente.

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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ 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

Bradycardies

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.

Cédème 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 SIP.

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 le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

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 mesurés 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/ μ l), 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 suspicion 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 $\geq 5,5$, 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 \leq 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 (\leq 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 SIP 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 ¹⁴C-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 Cockcroft-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-∞} 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-∞} 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'influçait 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'ASC₀₋₂₄ 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'ASC₀₋₂₄ 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 carcinogénèse, et l'ASC₀₋₂₄ 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'organogénèse, 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'organogénèse, 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'ASC₀₋₂₄ 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 rats 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'operculé 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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la commercialisation de Ponvory dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité compétente nationale du contenu et du format du programme éducatif, incluant les médias de communication, les modalités de distribution et tous les autres aspects du programme.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre (EM) dans lequel Ponvory est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire Ponvory reçoivent un dossier d'information destiné aux professionnels de santé contenant les éléments suivants :

- informations sur les moyens d'accéder à la dernière version du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Ponvory ;
- guide de prescription (« checklist ») à remettre à tous les professionnels de santé ;

- guide pour les patients/aidants ;
- carte-patiente spécifique à la grossesse.

Guide de prescription (« checklist »)

Le guide de prescription (« checklist ») doit contenir les messages clés suivants :

- Augmentation de dose lors de l'initiation du traitement :
 - Initier le traitement le jour 1 avec un comprimé de 2 mg par voie orale une fois par jour, puis augmenter la dose selon le programme de titration sur 14 jours présenté dans le tableau suivant :

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

Une fois la titration de dose terminée, 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 par Ponvory 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 Ponvory sont oubliées pendant les périodes de titration ou d'entretien.

- Exigences obligatoires avant l'initiation du traitement :

Avant la première dose de Ponvory

- Un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé pour déterminer si une surveillance après la première dose est nécessaire. Chez les patients présentant certaines affections préexistantes, une surveillance après l'administration de la première dose est recommandée (voir ci-dessous).
- Il convient d'examiner les résultats d'une NFS (incluant le taux de lymphocytes) réalisée dans les 6 mois avant l'initiation du traitement ou après l'arrêt du traitement antérieur.
- Effectuer un test de la fonction hépatique (transaminases, bilirubine) dans les 6 mois avant l'initiation du traitement.
- Obtenir une évaluation du fond d'œil, y compris de la macula, avant l'initiation du traitement. Le traitement par Ponvory ne doit pas être instauré chez les patients présentant un œdème maculaire tant que l'affection n'est pas résolue.
- Un résultat négatif du test de grossesse doit être disponible avant l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer.
- La sérologie du virus varicelle-zona (VZV) doit être contrôlée chez les patients sans antécédents confirmés de varicelle ou schéma complet documenté de vaccination contre le VZV. En cas de résultat négatif, la vaccination contre le VZV est recommandée au

moins 4 semaines avant l'initiation du traitement par Ponvory pour permettre à la vaccination de produire son plein effet.

- Chez les patients présentant une infection active sévère, l'initiation du traitement par Ponvory doit être différée jusqu'à la résolution de l'infection.
- Passer en revue les médicaments actuels ou antérieurs. Si les patients prennent des traitements anticancéreux, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, 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.
- Déterminer si les patients prennent des médicaments qui pourraient ralentir la fréquence cardiaque (FC) ou la conduction auriculo-ventriculaire (AV).

Surveillance lors de la première dose

- Recommandée chez les patients présentant une bradycardie sinusale (FC < 55 battements par minute [bpm]), un bloc AV du premier ou du deuxième degré (de type Mobitz I) ou des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque survenant plus de 6 mois avant l'initiation du traitement et dont l'état est stable.
 - 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.
 - Prolonger la surveillance jusqu'à la résolution des résultats si :
 - La FC 4 heures après l'administration de la dose est < 45 bpm ;
 - La FC 4 heures après l'administration de la dose représente la plus faible valeur après la dose, ou
 - L'ECG 4 heures après l'administration de la dose montre un nouveau bloc AV du deuxième degré ou plus.
 - 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 Ponvory afin de déterminer le rapport bénéfice/risque global et la stratégie de surveillance la plus appropriée :
 - Patients présentant un allongement de l'intervalle QT significatif (intervalle QTc > 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).
 - 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).
 - 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.
 - 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.
 - Patients ayant des antécédents de syncope récurrente ou de bradycardie symptomatique.
 - Patients recevant un traitement concomitant par des médicaments qui ralentissent la FC (par exemple des bêta-bloquants, des inhibiteurs des canaux calciques nondihydropyridine comme le diltiazem et le vérapamil, et d'autres médicaments qui peuvent ralentir la FC comme la digoxine), envisager la nécessité de passer à des médicaments qui ne ralentissent pas la FC. L'utilisation concomitante de ces médicaments lors de l'initiation de Ponvory peut être associée à une bradycardie sévère et à un bloc cardiaque.

- Ponvory est contre-indiqué chez les patients suivants :
 - Patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
 - Patients en état d'immunodéficience.
 - Patients avec antécédents au cours des 6 derniers mois d'infarctus du myocarde, d'angor instable, d'accident vasculaire cérébral, d'AIT, d'insuffisance cardiaque décompensée nécessitant une hospitalisation ou d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la New York Heart Association (NYHA).
 - Patients avec 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).
 - Patients atteints d'infections actives sévères et patients atteints d'infections chroniques actives.
 - Patients atteints d'un cancer en évolution.
 - Patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (classes B et C de Child-Pugh, respectivement).
 - Femmes enceintes et femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.
- Ponvory réduit le taux de lymphocytes dans le sang périphérique. Il convient d'examiner les résultats d'une numération-formule sanguine (NFS) (incluant le taux de lymphocytes) réalisée dans les 6 mois avant l'initiation du traitement ou après l'arrêt du traitement antérieur chez l'ensemble des patients, avant l'initiation du traitement. 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 Ponvory doit être interrompu et la reprise du traitement ne pourra être envisagée que lorsque la valeur sera $> 0,8 \times 10^9/L$.
- Ponvory a un effet immunosuppresseur qui prédispose les patients au risque d'infection, y compris d'infections opportunistes potentiellement mortelles, et qui peut augmenter le risque de développement de cancers, en particulier ceux de la peau. Les patients doivent être étroitement surveillés, en particulier ceux qui présentent des maladies concomitantes ou des facteurs de risque connus tels qu'un traitement immunosuppresseur antérieur. L'arrêt du traitement chez les patients à risque accru d'infections ou de cancers doit être envisagé au cas par cas.
 - Chez les patients présentant une infection active sévère, différer l'initiation du traitement par Ponvory jusqu'à la résolution de l'infection. L'interruption du traitement pendant une infection grave doit être envisagée. Les médicaments anticancéreux, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs doivent être co-administrés avec prudence en raison du risque d'effets additionnels sur le système immunitaire, tout comme les patients ayant déjà pris ces médicaments. Pour la même raison, la décision de recourir à un traitement concomitant prolongé avec des corticostéroïdes doit être prise après une analyse prudente de la situation et la demi-vie et le mode d'action des médicaments ayant des effets immunitaires prolongés doivent être pris en compte lors du remplacement de ces médicaments.
 - Il est recommandé d'être vigilant à l'apparition de tumeurs malignes de la peau. Les patients doivent être mis en garde contre l'exposition au soleil et aux rayons UV sans protection. Ils ne doivent pas recevoir de façon concomitante une photothérapie avec des radiations UVB ou une PUVA-thérapie (photochimiothérapie) avec psoralène. Les patients présentant des affections de la peau préexistantes et les patients présentant des lésions cutanées nouvelles ou changeantes doivent être adressés à un dermatologue pour déterminer la surveillance appropriée.
- Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement à leur médecin les signes et symptômes d'infection pendant le traitement et jusqu'à 1 semaine après la prise de la

dernière dose de Ponvory. Les médecins doivent aussi être attentifs aux signes et symptômes d'infection.

- Si une méningite cryptococcique (MC) est suspectée, le traitement par Ponvory 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.

Des cas de méningite cryptococcique (MC) mortelle et d'infections à cryptocoques disséminées ont été signalés chez des patients traités par d'autres modulateurs des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (S1P).

- Les médecins doivent être attentifs aux signes et symptômes cliniques ou aux résultats d'imagerie par résonance magnétique (IRM) évocateurs d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une infection virale opportuniste du cerveau causée par le virus du polyome de John Cunningham. En cas de suspicion de LEMP, le traitement par Ponvory 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 Ponvory doit être arrêté.

Des cas de LEMP ont été signalés chez des patients traités avec un autre modulateur des récepteurs de la S1P et d'autres traitements de la sclérose en plaques (SEP).

- L'utilisation de vaccins vivants atténués peut entraîner un risque d'infection et doit donc être évitée pendant le traitement par Ponvory et jusqu'à 1 semaine après l'arrêt du traitement. Si une immunisation par un vaccin vivant atténué est nécessaire, le traitement par Ponvory doit être interrompu 1 semaine avant et jusqu'à 4 semaines après une vaccination prévue.
- Une évaluation ophtalmique du fond d'œil, y compris de la macula, est recommandée chez tous les patients :
 - Avant l'initiation du traitement par Ponvory.
 - À tout moment si un patient signale un changement de vision pendant son traitement par Ponvory. 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. Un bilan ophtalmologique doit être effectué chez les patients qui présentent des symptômes visuels d'œdème maculaire et en cas de confirmation, le traitement par Ponvory doit être arrêté. Après la résolution de l'œdème maculaire, les bénéfices et risques potentiels de Ponvory doivent être pris en compte avant la reprise du traitement.
 - Les patients ayant des antécédents d'uvéïte ou de diabète doivent subir des examens réguliers du fond d'œil, y compris de la macula, avant l'initiation du traitement par Ponvory et faire l'objet d'évaluations de suivi pendant le traitement.
- Ponvory est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception efficace.
 - Un résultat négatif du test de grossesse doit être disponible chez les femmes en âge de procréer avant l'initiation du traitement. Le test de grossesse doit être répété à intervalle approprié pendant le traitement.
 - Avant l'initiation du traitement et pendant le traitement par Ponvory, les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus pendant le traitement par Ponvory, grâce à la carte de rappel spécifique à la grossesse.
 - Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Ponvory et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement.
 - Le traitement par Ponvory doit être arrêté au moins 1 semaine avant de planifier une grossesse.
 - Un retour de l'activité de la maladie est possible si le traitement par Ponvory est arrêté en raison d'une grossesse ou de la planification d'une grossesse.

- En cas de grossesse survenant pendant le traitement, Ponvory doit être immédiatement arrêté. Un avis médical doit être donné à propos du risque d'effets nocifs pour le fœtus associés au traitement par Ponvory et des examens de suivi doivent être effectués.
- Ponvory ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.
- Les médecins sont encouragés à inclure les patientes enceintes dans le registre de surveillance renforcée de suivis de grossesse (Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring (POEM)) de Ponvory, ou les femmes enceintes peuvent s'inscrire elles-mêmes.
- Une élévation des transaminases et de la bilirubine peut se produire chez les patients qui prennent Ponvory. Avant l'initiation du traitement, les résultats d'un test de la fonction hépatique obtenus au cours des 6 derniers mois doivent être examinés. Les patients qui développent des symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique au cours du traitement par Ponvory doivent être surveillés pour détecter toute hépatotoxicité et le traitement doit être arrêté si une lésion hépatique significative est confirmée (par exemple, les taux d'alanine aminotransférase [ALAT] sont plus de 3 fois supérieurs à la limite supérieure à la normale (LSN) et les taux de bilirubine totale sont plus de 2 fois supérieurs à la LSN).
- Ponvory peut entraîner un déclin de la fonction pulmonaire. L'évaluation spirométrique de la fonction respiratoire pendant le traitement par Ponvory doit être effectuée si cela est cliniquement indiqué.
- La pression artérielle doit être régulièrement surveillée pendant le traitement par Ponvory.
- Des crises convulsives ont été signalées chez des patients traités par Ponvory. Les médecins doivent être attentifs aux crises convulsives, en particulier chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives ou des antécédents familiaux d'épilepsie.
- De rares cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) ont été signalés chez des patients recevant un modulateur des récepteurs de la S1P. Si un patient traité par Ponvory développe des signes ou symptômes neurologiques ou psychiatriques inattendus, des signes ou symptômes suggérant une augmentation de la pression intracrânienne ou une détérioration neurologique accélérée, un examen clinique et neurologique complet doit être rapidement programmé et une IRM doit être envisagée. 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 Ponvory doit être arrêté.

Guide pour les patients/aidants

Le guide pour les patients/aidants doit contenir les messages clés suivants :

- Qu'est-ce que Ponvory et comment agit-il.
- Qu'est-ce que la sclérose en plaques.
- Les patients doivent lire attentivement la notice avant de commencer le traitement et doivent la conserver pour pouvoir s'y reporter à nouveau pendant le traitement.
- Un ECG initial doit être réalisé avant l'administration de la première dose de Ponvory afin de déterminer si une surveillance après la première dose est nécessaire. Un ECG doit également être réalisé avant la ré-initiation du traitement lorsque 4 doses consécutives ou plus sont oubliées.
- Lors de l'initiation du traitement par Ponvory, les patients doivent utiliser un pack d'initiation du traitement et suivre le programme de titration sur 14 jours.
- Les patients doivent immédiatement signaler à leur médecin tout signe et symptôme indiquant un ralentissement de la FC (par exemple étourdissements, vertiges, nausées et palpitations) après la première dose de Ponvory.

- Les patients doivent informer leur médecin en cas d'interruption du traitement (c'est-à-dire si 4 doses consécutives ou plus sont oubliées). Les patients ne doivent pas reprendre le traitement par Ponvory sans demander conseil à leur médecin, car ils pourraient avoir besoin de recommencer le traitement avec un nouveau pack d'initiation du traitement.
- Les patients doivent avoir réalisé un test sanguin récent (c'est-à-dire datant de moins de 6 mois ou après l'arrêt d'un traitement antérieur) de numération de formule sanguine avant de recevoir leur première dose de Ponvory.
- Les patients qui n'ont pas été infectés par le VZV (varicelle) ou qui n'ont pas été vaccinés auparavant contre le VZV doivent être testés et si besoin il est recommandé aux patients d'être vaccinés au moins 4 semaines avant de commencer le traitement par Ponvory.
- Les patients doivent immédiatement signaler à leur médecin tous les signes et symptômes d'infection pendant le traitement par Ponvory et jusqu'à 1 semaine après la dernière dose de Ponvory.
- La vue des patients doit être contrôlée avant l'initiation du traitement. Les patients doivent immédiatement signaler à leur médecin tous les signes et symptômes de troubles visuels pendant le traitement par Ponvory et jusqu'à 1 semaine après l'arrêt du traitement.
- Ponvory ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. Les femmes en âge de procréer doivent :
 - être informées par leur médecin du risque d'effets nocifs pour le fœtus associé au traitement par Ponvory, tant avant l'initiation du traitement que régulièrement par la suite.
 - avoir un test de grossesse négatif avant le début du traitement par Ponvory.
 - utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Ponvory et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement. Il est conseillé aux patientes de discuter avec leur médecin des méthodes de contraception fiables.
 - être informées par leur médecin qu'un retour de l'activité de la maladie est possible si le traitement par Ponvory est arrêté en raison d'une grossesse ou de la planification d'une grossesse.
 - signaler immédiatement à leur médecin toute grossesse (planifiée ou non) survenant pendant le traitement par Ponvory et jusqu'à 1 semaine après l'arrêt du traitement.
 - arrêter immédiatement Ponvory en cas de grossesse pendant le traitement.
 - ne pas utiliser Ponvory pendant l'allaitement.

Pour plus d'informations et de conseils sur la contraception, la grossesse et l'allaitement, reportez-vous à la carte de rappel spécifique à la grossesse.
- Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'initiation du traitement. Les patients doivent immédiatement signaler à leur médecin tous les signes ou symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique (par exemple nausées, vomissements, douleurs d'estomac, fatigue, perte d'appétit, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urines foncées).
- Les patients doivent immédiatement signaler à leur médecin tous les signes ou symptômes de nouveaux problèmes respiratoires ou d'aggravation de problèmes respiratoires (par exemple essoufflement).
- La pression artérielle doit être régulièrement surveillée pendant le traitement par Ponvory.
- Des cancers de la peau ont été signalés chez des patients traités par Ponvory. Les patients doivent limiter leur exposition au soleil et aux rayons ultraviolets (UV), par exemple en portant des vêtements protecteurs et en appliquant régulièrement un écran solaire à fort indice de protection. Les patients doivent immédiatement informer leur médecin si des nodules cutanés (par exemple des nodules brillants ou nacrés), des plaques ou des plaies ouvertes qui ne guérissent pas en quelques semaines se développent. Les symptômes de cancer de la peau peuvent inclure une croissance anormale ou des changements du tissu cutané (par exemple des grains de beauté inhabituels) avec un changement de couleur, de forme ou de taille au fil du temps.
- Les patients doivent informer leur médecin des antécédents préexistants ou familiaux d'épilepsie.
- Les patients doivent signaler immédiatement à leur médecin tous les signes ou symptômes évocateurs d'un SEPR (c'est-à-dire apparition subite de maux de tête sévères, d'un état confusionnel, d'une perte de vision ou d'autres troubles de la vision, crise convulsive).

Carte-patiente spécifique à la grossesse

La carte de rappel spécifique à la grossesse destinée aux femmes en âge de procréer doit contenir les messages clés suivants :

- Ponvory est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception efficace.
- Le médecin donnera des conseils avant l'initiation du traitement et régulièrement ensuite sur les effets nocifs de Ponvory et des mesures nécessaires pour réduire ce risque.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Ponvory et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement. Il est conseillé aux patientes de discuter avec leur médecin des méthodes de contraception fiables.
- Un test de grossesse doit être réalisé et le résultat négatif doit être vérifié par le médecin avant l'initiation du traitement. Le test de grossesse doit être répété à intervalles appropriés pendant le traitement.
- Si une femme débute une grossesse, pense être enceinte ou décide de le devenir, le traitement par Ponvory doit être arrêté immédiatement et un avis médical concernant le risque d'effets nocifs pour le fœtus doit être demandé. Des examens de suivi doivent être effectués. Les patientes doivent signaler immédiatement à leur prescripteur toute grossesse (prévue ou non) survenant pendant le traitement par Ponvory ou jusqu'à 1 semaine après la fin du traitement par Ponvory.
- Ponvory doit être arrêté au moins 1 semaine avant de planifier une grossesse.
- Un retour de l'activité de la maladie est possible si le traitement par Ponvory est arrêté en raison d'une grossesse ou de la planification d'une grossesse.
- Les femmes exposées à Ponvory pendant leur grossesse sont encouragées à s'inscrire au registre de surveillance renforcée de suivi de grossesse (Pregnancy Outcomes Enhanced Monitoring (POEM)) de Ponvory qui suit l'évolution de la grossesse.
- Ponvory ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON DU PACK D'INITIATION DU TRAITEMENT

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
ponésimod

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé de 2 mg contient 2 mg de ponésimod

Chaque comprimé pelliculé de 3 mg contient 3 mg de ponésimod

Chaque comprimé pelliculé de 4 mg contient 4 mg de ponésimod

Chaque comprimé pelliculé de 5 mg contient 5 mg de ponésimod

Chaque comprimé pelliculé de 6 mg contient 6 mg de ponésimod

Chaque comprimé pelliculé de 7 mg contient 7 mg de ponésimod

Chaque comprimé pelliculé de 8 mg contient 8 mg de ponésimod

Chaque comprimé pelliculé de 9 mg contient 9 mg de ponésimod

Chaque comprimé pelliculé de 10 mg contient 10 mg de ponésimod

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Pack d'initiation du traitement

14 comprimés pelliculés

Chaque boîte de 14 comprimés pelliculés pour 2 semaines de traitement contient :

2 comprimés pelliculés de Ponvory 2 mg

2 comprimés pelliculés de Ponvory 3 mg

2 comprimés pelliculés de Ponvory 4 mg
1 comprimé pelliculé de Ponvory 5 mg
1 comprimé pelliculé de Ponvory 6 mg
1 comprimé pelliculé de Ponvory 7 mg
1 comprimé pelliculé de Ponvory 8 mg
1 comprimé pelliculé de Ponvory 9 mg
3 comprimés pelliculés de Ponvory 10 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1550/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTUI DU PACK D'INITIATION DU TRAITEMENT

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
ponésimod

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Pack d'initiation du traitement

Chaque boîte de 14 comprimés pelliculés pour 2 semaines de traitement contient :

2 comprimés pelliculés de Ponvory 2 mg
2 comprimés pelliculés de Ponvory 3 mg
2 comprimés pelliculés de Ponvory 4 mg
1 comprimé pelliculé de Ponvory 5 mg
1 comprimé pelliculé de Ponvory 6 mg
1 comprimé pelliculé de Ponvory 7 mg
1 comprimé pelliculé de Ponvory 8 mg
1 comprimé pelliculé de Ponvory 9 mg
3 comprimés pelliculés de Ponvory 10 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

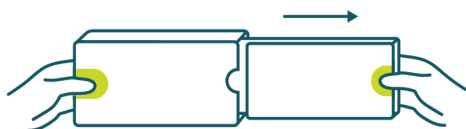
Voie orale

Lire la notice avant utilisation.

(1) Appuyez et maintenez



(2) Tirez



6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1550/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

ÉTUI INTÉRIEUR DU PACK D'INITIATION DU TRAITEMENT

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
ponésimod

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Prenez 1 comprimé par jour

Soulevez



Rabattez pour fermer



Date de début

Jour 1, 2 mg

Jour 2, 2 mg

Jour 3, 3 mg

Jour 4, 3 mg

Jour 5, 4 mg

Jour 6, 4 mg

Jour 7, 5 mg

Jour 8, 6 mg

Jour 9, 7 mg

Jour 10, 8 mg

Jour 11, 9 mg

Jour 12, 10 mg

Jour 13, 10 mg

Jour 14, 10 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

PLAQUETTE DU PACK D'INITIATION DU TRAITEMENT (3 plaquettes scellées dans l'étui intérieur)

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
ponésimod

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON 20 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ponvory 20 mg, comprimé pelliculé
ponésimod

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de ponésimod.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1550/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTUI 20 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ponvory 20 mg, comprimé pelliculé
ponésimod

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de ponésimod.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

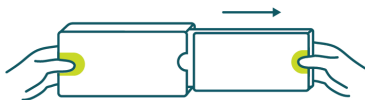
Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

(1) Appuyez et maintenez



(2) Tirez



6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1550/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSUDÉS

ÉTUI INTÉRIEUR 20 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ponvory 20 mg, comprimé pelliculé
ponésimod

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Prenez 1 comprimé par jour

Soulevez



Rabattez pour fermer



Date de début

SEMAINE 1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

SEMAINE 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

SEMAINE 3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

SEMAINE 4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE 20 mg (2 plaquettes scellées dans l'étui intérieur)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ponvory 20 mg, comprimé pelliculé
ponésimod

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON 20 mg /CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ponvory 20 mg, comprimé pelliculé
ponésimod

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de ponésimod.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Conditionnement multiple : 84 (3 boîtes de 28) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1550/003 84 comprimés pelliculés (3 boîtes de 28)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTUI 20 mg /CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ponvory 20 mg, comprimé pelliculé
ponésimod

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de ponésimod.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés. Élément d'un conditionnement multiple. Ne peut pas être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

(1) Appuyez et maintenez



(2) Tirez



6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1550/003 84 comprimés pelliculés (3 boîtes de 28)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ponvory 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS

ÉTUI INTÉRIEUR 20 mg /CONDITIONNEMENT MULTIPLE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ponvory 20 mg, comprimé pelliculé
ponésimod

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Prenez 1 comprimé par jour

Soulevez



Rabattez pour fermer



Date de début

SEMAINE 1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

SEMAINE 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

SEMAINE 3, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

SEMAINE 4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

**PLAQUETTE 20 mg (2 plaquettes scellées dans l'étui intérieur)
CONDITIONNEMENT MULTIPLE**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ponvory 20 mg, comprimé pelliculé
ponésimod

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

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

ponésimod

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Ponvory et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ponvory
3. Comment prendre Ponvory
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ponvory
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ponvory et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Ponvory ?

Ponvory contient la substance active ponésimod qui appartient à un groupe de médicaments appelés modulateurs des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (S1P).

Dans quels cas Ponvory est-il utilisé ?

Ponvory est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) présentant une forme active de la maladie. La SEP-R est considérée comme une maladie active en cas de rechutes ou lorsque les résultats de l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) montrent des signes d'inflammation.

Qu'est-ce que la sclérose en plaques ?

La sclérose en plaques (SEP) touche les nerfs du cerveau et de la moelle épinière (le système nerveux central).

Dans la SEP, le système immunitaire (un des principaux systèmes de défense de l'organisme) ne fonctionne pas correctement. Le système immunitaire attaque un revêtement protecteur des cellules

nerveuses (appelé gaine de myéline), ce qui provoque une inflammation. Cette rupture de la gaine de myéline (appelée démyélinisation) empêche les nerfs de fonctionner correctement.

Les symptômes de la SEP dépendent des parties du cerveau et de la moelle épinière, qui sont touchées. Il peut s'agir de problèmes de marche et d'équilibre, de faiblesses, d'engourdissement, de vision double et floue, de mauvaise coordination et de problèmes de vessie.

Les symptômes d'une poussée peuvent disparaître complètement en phase de rémission, mais certains problèmes peuvent persister.

Comment agit Ponvory ?

Ponvory réduit les lymphocytes circulants, qui sont des globules blancs impliqués dans le système immunitaire. Pour ce faire, il les maintient dans les organes lymphoïdes (ganglions lymphatiques). Cela signifie qu'il y a moins de lymphocytes disponibles pour attaquer la gaine de myéline autour des nerfs dans le cerveau et la moelle épinière.

Réduire les lésions nerveuses chez les patients atteints de SEP, réduit le nombre d'attaques (poussées) et ralentit l'aggravation de la maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ponvory

Ne prenez jamais Ponvory

- si vous êtes allergique au ponésimod ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si votre médecin vous a informé(e) que votre système immunitaire est très affaibli ;
- si vous avez présenté un infarctus du myocarde, une douleur thoracique appelée angor instable, un accident vasculaire cérébral (AVC) ou mini-AVC (accident ischémique transitoire, AIT) ou certaines formes d'insuffisance cardiaque au cours des 6 derniers mois ;
- si vous présentez certains types de bloc cardiaque (tracé cardiaque anormal lors de l'ECG (électrocardiogramme), habituellement avec un rythme cardiaque lent) ou d'anomalies ou irrégularités du rythme cardiaque (arythmies), sauf si vous avez un stimulateur cardiaque (pacemaker) ;
- si vous avez une infection active grave ou une infection active chronique ;
- si vous avez un cancer actif ;
- si vous présentez des troubles hépatiques modérés ou sévères ;
- si vous êtes enceinte ou si vous êtes une femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

Si vous n'êtes pas sûr(e) que l'une de ces situations vous concerne, parlez-en à votre médecin avant de prendre Ponvory.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Ponvory :

- si vous avez un rythme cardiaque irrégulier, anormal ou lent ;
- si vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'autres maladies en lien avec les vaisseaux sanguins dans le cerveau ;
- si vous avez déjà perdu connaissance ou vous êtes évanoui(e) subitement (syncope) ;
- si vous avez de la fièvre ou une infection ;
- si vous avez un système immunitaire qui ne fonctionne pas correctement en raison d'une maladie ou de la prise de médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire ;
- si vous n'avez jamais eu la varicelle ou n'avez pas reçu de vaccin contre la varicelle. Votre médecin pourra effectuer un test sanguin pour détecter le virus de la varicelle. Il se peut que vous deviez recevoir le schéma complet de vaccination contre la varicelle et attendre 1 mois avant de commencer à prendre Ponvory.

- si vous avez des problèmes respiratoires (comme une maladie respiratoire grave, une fibrose pulmonaire ou une bronchopneumopathie chronique obstructive) ;
- si vous avez des problèmes de foie ;
- si vous êtes diabétique. Le risque de développer un œdème maculaire (voir ci-dessus) est plus élevé chez les patients diabétiques ;
- si vous avez des problèmes oculaires, en particulier une inflammation de l'œil appelée « uvéite » ;
- si vous avez une pression artérielle élevée.

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), parlez-en à votre médecin avant de prendre Ponvory.

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants pendant la prise de Ponvory.

Ralentissement du rythme cardiaque (bradycardie ou bradyarythmie)

Ponvory peut ralentir votre rythme cardiaque, surtout après la prise de la première dose. Avant de prendre votre première dose de Ponvory ou avant de recommencer Ponvory après une interruption du traitement, vous devez passer un électrocardiogramme (ECG, pour vérifier l'activité électrique de votre cœur).

- Si vous présentez un risque accru d'effets secondaires en raison d'un ralentissement de votre rythme cardiaque, votre médecin peut surveiller votre rythme cardiaque et votre pression artérielle pendant au moins 4 heures après avoir pris votre première dose de Ponvory.
- Vous passerez également un ECG à l'issue des 4 heures. Si votre rythme cardiaque est encore très lent ou qu'il diminue, vous pourrez faire l'objet d'une surveillance jusqu'à résolution de ces signes.

Infections

Ponvory peut augmenter le risque d'infections graves pouvant mettre votre vie en danger. Ponvory réduit le nombre de lymphocytes dans votre sang. Ces cellules luttent contre les infections. Leur nombre revient généralement à la normale dans la semaine qui suit l'arrêt du traitement. Votre médecin doit examiner une analyse sanguine récente de vos cellules sanguines avant que vous ne commenciez à prendre Ponvory.

Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes d'infection pendant le traitement par Ponvory ou au cours de la semaine suivant votre dernière dose de Ponvory :

- fièvre ;
- fatigue ;
- courbatures ;
- frissons ;
- nausées ;
- vomissements ;
- maux de tête avec fièvre, raideur de la nuque, sensibilité à la lumière, nausées, confusion (il peut s'agir de symptômes de méningite, une infection de la membrane qui entoure le cerveau et la colonne vertébrale).

Œdème maculaire

Ponvory peut causer un problème de vision appelé œdème maculaire (accumulation de liquide à l'arrière de l'œil (rétine), qui peut provoquer des modifications de la vue, notamment la cécité).

Les symptômes de l'œdème maculaire peuvent être similaires aux symptômes de vision causés par une poussée de SEP (appelée « névrite optique »). Au début, il se peut qu'il n'y ait aucun symptôme. Assurez-vous d'informer votre médecin de tout changement dans votre vision. Si un œdème maculaire se produit, il commence généralement dans les six mois qui suivent le début de la prise de Ponvory.

Votre médecin doit contrôler votre vision avant que vous commenciez à prendre Ponvory et également chaque fois que vous remarquerez des changements de vision pendant le traitement. Votre risque d'œdème maculaire est plus élevé si vous êtes diabétique ou si vous avez eu une inflammation de l'œil appelée uvéite.

Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- flou ou ombres au centre de votre vision ;
- tache dans le centre de votre vision ;
- sensibilité à la lumière ;
- perception de couleurs (teintes) inhabituelles.

Problèmes hépatiques

Ponvory peut causer des problèmes de foie. Votre médecin doit faire des analyses sanguines pour vérifier votre fonction hépatique avant que vous ne commenciez à prendre Ponvory.

Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes hépatiques suivants :

- nausées ;
- vomissements ;
- douleur à l'estomac ;
- fatigue ;
- perte d'appétit ;
- jaunissement de la peau ou du blanc de l'œil ;
- urines foncées.

Augmentation de la pression artérielle

Comme Ponvory peut augmenter votre pression artérielle, votre médecin doit vérifier régulièrement votre pression artérielle pendant le traitement par Ponvory.

Exposition au soleil et protection contre le soleil

Comme Ponvory peut augmenter le risque de cancer de la peau, vous devez limiter votre exposition au soleil et aux rayons UV (ultraviolets), en :

- portant des vêtements de protection ;
- appliquant régulièrement un écran solaire avec un facteur de protection solaire élevé.

Problèmes respiratoires

Certaines personnes qui prennent Ponvory présentent des essoufflements. Appelez immédiatement votre médecin si vous avez de nouveaux problèmes respiratoires ou si votre état s'aggrave.

Gonflement et rétrécissement des vaisseaux sanguins de votre cerveau

Une affection appelée SEPR (syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible) est survenue avec des médicaments agissant de façon similaire à Ponvory. Les symptômes de SEPR s'améliorent généralement lorsque vous arrêtez de prendre Ponvory. Toutefois, en l'absence de traitement, cette affection peut entraîner un accident vasculaire cérébral (AVC).

Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- mal de tête soudain et intense ;
- confusion soudaine ;
- perte soudaine de la vue ou autres changements dans votre vision ;
- convulsion.

Aggravation sévère de la sclérose en plaques après l'arrêt de Ponvory

Lorsque Ponvory est arrêté, les symptômes de la SEP peuvent revenir. Ils peuvent s'aggraver par rapport à l'état observé avant ou pendant le traitement. Adressez-vous toujours à votre médecin avant d'arrêter de prendre Ponvory. Informez votre médecin si vos symptômes de SEP s'aggravent après l'arrêt de Ponvory.

Enfants et adolescents

Ponvory n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents. Il n'est donc pas recommandé de l'utiliser chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Ponvory

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris, ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments sur ordonnance, des médicaments en vente libre, des vitamines et des compléments alimentaires à base de plantes. En particulier, informez votre médecin si vous prenez :

- des médicaments destinés à contrôler le rythme cardiaque (antiarythmiques), la pression artérielle (antihypertenseurs) ou les battements du cœur (tels que les inhibiteurs calciques ou les bêta-bloquants, qui peuvent ralentir le rythme cardiaque) ;
- des médicaments qui affectent votre système immunitaire, en raison d'un éventuel effet additionnel sur le système immunitaire.

Vaccins et Ponvory

Informez votre médecin si vous avez récemment reçu une vaccination ou si vous prévoyez de recevoir une vaccination. Vous devez éviter de recevoir des vaccins vivants pendant le traitement par Ponvory. Si vous recevez un vaccin vivant, vous risquez de contracter l'infection que le vaccin était censé prévenir. Ponvory doit être arrêté 1 semaine avant et pendant 4 semaines après avoir reçu un vaccin vivant. En outre, d'autres vaccins peuvent ne pas fonctionner aussi bien lorsqu'ils sont administrés pendant le traitement par Ponvory.

Grossesse, contraception et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Grossesse

- N'utilisez pas Ponvory pendant la grossesse. Si Ponvory est utilisé pendant la grossesse, il existe un risque d'effet nocif pour votre enfant à naître.
- Ne l'utilisez pas si vous planifiez une grossesse ou si vous êtes en âge de procréer et que vous n'utilisez pas de contraception efficace.

Femmes en âge de procréer/Contraception féminine

Si vous êtes une femme en âge de procréer :

- Votre médecin vous informera sur le risque d'effet nocif pour votre enfant à naître avant de commencer le traitement par Ponvory et vous devez faire un test de grossesse afin de vérifier que vous n'êtes pas enceinte.
- Vous devez utiliser une contraception efficace pendant la prise de Ponvory et pendant 1 semaine après avoir arrêté de le prendre.

Consultez votre médecin au sujet des méthodes de contraception fiables.

En cas de grossesse pendant la prise de Ponvory, arrêtez de prendre Ponvory et informez immédiatement votre médecin.

En cas de grossesse dans la semaine suivant l'arrêt du traitement par Ponvory, parlez-en à votre médecin.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez Ponvory. Ceci afin d'éviter un risque d'effets secondaires pour le bébé, étant donné que Ponvory peut passer dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

On ne s'attend pas à ce que Ponvory influence l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Ponvory contient du lactose

Ponvory contient du lactose qui est un type de sucre. Si votre médecin vous a informé que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ponvory contient du sodium

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

3. Comment prendre Ponvory

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Comment prendre Ponvory ?

- Prenez Ponvory exactement comme vous l'a prescrit votre médecin. Ne modifiez pas votre dose ou n'arrêtez pas Ponvory, sauf si votre médecin vous le demande.
- **Prenez seulement 1 comprimé par jour.** Pour vous aider à vous souvenir de prendre votre médicament, vous devez le prendre à la même heure chaque jour.
- Prenez-le avec ou sans nourriture.

Pack d'initiation du traitement (14 jours)

- Commencez votre traitement par Ponvory **uniquement** en utilisant le pack d'initiation du traitement, avec lequel votre dose sera graduellement augmentée sur une période de 14 jours. Le but de la phase d'augmentation de dose est de réduire les effets secondaires dus à un ralentissement de votre rythme cardiaque au début du traitement.
- Inscrivez la date à laquelle vous commencez à prendre le médicament à côté du jour 1 sur le pack d'initiation du traitement de Ponvory.
- Suivez ce programme de traitement de 14 jours.

Jour du pack d'initiation du traitement	Dose journalière
Jour 1	2 mg
Jour 2	2 mg
Jour 3	3 mg
Jour 4	3 mg
Jour 5	4 mg
Jour 6	4 mg
Jour 7	5 mg
Jour 8	6 mg
Jour 9	7 mg
Jour 10	8 mg
Jour 11	9 mg
Jour 12	10 mg
Jour 13	10 mg
Jour 14	10 mg

Dose d'entretien

- **Après** avoir fini de prendre les comprimés dans le pack d'initiation du traitement, continuez le traitement en utilisant la dose d'entretien de 20 mg.
- Inscrivez la date à laquelle vous commencez à prendre la dose d'entretien de 20 mg à côté de la semaine 1 de la plaquette de 20 mg de Ponvory.

Si vous avez pris plus de Ponvory que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Ponvory que vous n'auriez dû, appelez immédiatement votre médecin ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital. Prenez la boîte du médicament et cette notice avec vous.

Si vous oubliez de prendre Ponvory

Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

- Si vous oubliez de prendre jusqu'à 3 comprimés de Ponvory d'affilée lors de l'utilisation du pack d'initiation du traitement ou lors de la prise de la dose d'entretien, vous pouvez continuer le traitement en prenant la **première** dose que vous avez oubliée. Prenez **1** comprimé dès que vous vous en apercevez, puis prenez 1 comprimé par jour pour continuer le pack d'initiation du traitement ou la dose d'entretien comme prévu.
- Si vous oubliez 4 comprimés de Ponvory ou plus d'affilée lors de l'utilisation du pack d'initiation du traitement ou lors de la prise de la dose d'entretien, vous devez recommencer le traitement avec un nouveau pack d'initiation du traitement sur 14 jours. Appelez immédiatement votre médecin si vous oubliez 4 doses ou plus de Ponvory.

Inscrivez la date à laquelle vous commencez à prendre le médicament afin de savoir si vous avez oublié 4 doses ou plus d'affilée.

N'arrêtez pas de prendre Ponvory sans en parler d'abord avec votre médecin.

Ne recommencez pas Ponvory après l'avoir arrêté pendant 4 jours d'affilée ou plus sans demander l'avis de votre médecin. Vous devrez recommencer votre traitement avec un nouveau pack d'initiation du traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets secondaires pourraient être **graves** ou le devenir

Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous remarquez l'un des effets indésirables énumérés ci-dessous car ils peuvent être le signe d'effets graves :

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- infection des voies urinaires ;
- bronchite ;
- grippe ;
- infection virale du nez, de la gorge ou de la poitrine (infection virale des voies respiratoires) ;
- infection virale ;
- infection par le virus de l'herpès zoster (zona) ;
- infection pulmonaire (pneumonie) ;
- sensation de tête qui tourne (vertiges) ;
- fièvre (pyrexie) ;
- accumulation de liquide à l'arrière de l'œil (rétine) pouvant entraîner des modifications de la vision, y compris la cécité (œdème maculaire)
- crises (convulsion)

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- ralentissement du rythme cardiaque (bradycardie).

Autres effets indésirables

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

- infection du nez, des sinus ou de la gorge (rhinopharyngite, infection des voies respiratoires) ;
- augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans le sang (un signe de problème du foie) ;
- faible nombre d'un type de globules blancs, appelés lymphocytes (lymphopénie).

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- pression artérielle élevée (hypertension) ;
- douleurs dorsales ;
- sensation de grande fatigue ;
- étourdissements ;
- essoufflement (dyspnée) ;
- taux élevé de cholestérol dans le sang (hypercholestérolémie) ;
- douleur articulaire (arthralgie) ;
- douleur aux bras ou aux jambes ;
- dépression ;
- difficulté à dormir (insomnie) ;
- toux ;
- démangeaisons, écoulement nasal ou obstruction nasale (rhinite), gorge infectée ou irritée (pharyngite, laryngite), infection des sinus (sinusite) ;
- sentiment d'anxiété (angoisse) ;
- diminution de la sensation ou de la sensibilité, en particulier au niveau de la peau (hypoesthésie) ;
- augmentation du taux d'une protéine dans le sang qui peut indiquer une infection ou une inflammation (augmentation de la protéine C réactive) ;
- somnolence ;
- indigestion (dyspepsie) ;
- gonflement des mains, des chevilles ou des pieds (œdème périphérique) ;
- migraine ;
- entorse ligamentaire ;
- gêne thoracique.

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- taux élevé de potassium dans le sang (hyperkaliémie) ;
- articulations enflées ;
- bouche sèche.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ponvory

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ponvory

- La substance active est le ponésimod.
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé

Croscarmellose de sodium,
lactose monohydraté (voir « Ponvory contient du lactose »),
stéarate de magnésium,
cellulose microcristalline,
povidone K30,
silice colloïdale anhydre et
laurilsulfate de sodium.

Enrobage du comprimé

Hypromellose 2910, lactose monohydraté, macrogol 3350, dioxyde de titane et triacétine.

Ponvory 3 mg, comprimé pelliculé

Oxyde de fer rouge (E172) et oxyde de fer jaune (E172)

Ponvory 4 mg, comprimé pelliculé

Oxyde de fer rouge (E172) et oxyde de fer noir (E172)

Ponvory 5 mg, comprimé pelliculé

Oxyde de fer noir (E172) et oxyde de fer jaune (E172)

Ponvory 7 mg, comprimé pelliculé

Oxyde de fer rouge (E172) et oxyde de fer jaune (E172)

Ponvory 8 mg, comprimé pelliculé

Oxyde de fer rouge (E172) et oxyde de fer noir (E172)

Ponvory 9 mg, comprimé pelliculé

Oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172) et oxyde de fer jaune (E172)

Ponvory 10 mg, comprimé pelliculé

Oxyde de fer rouge (E172) et oxyde de fer jaune (E172)

Ponvory 20 mg, comprimé pelliculé

Oxyde de fer jaune (E172)

Comment se présente Ponvory et contenu de l'emballage extérieur

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Pack d'initiation du traitement de Ponvory (configuration en étui)

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) (configuration en étui)

Boîte contenant 28 comprimés pelliculés pour 4 semaines de traitement ou dans un conditionnement multiple contenant 84 (3 boîtes de 28) comprimés pelliculés pour une durée de traitement de 12 semaines.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le ponésimod, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur les convulsions issues d'essai(s) clinique(s), y compris les cas présentant une relation temporelle raisonnable, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre le ponésimod et les convulsions est possible. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du ponésimod devaient être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au ponésimod, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant du ponésimod demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de l'autorisation de mise sur le marché soient modifiés.