



# GUIDE DE PRESCRIPTION

Version 1 – Mai 2021

## **POINTS IMPORTANTS À VÉRIFIER AVANT, PENDANT ET APRÈS LE TRAITEMENT**

Celgene |  Bristol Myers Squibb™  
Company



IDENTIFICATION DU (DE LA) PATIENT(E)

Nom :



IDENTIFICATION DU PRESCRIPTEUR

Nom :

Date :

Une fois complété, ce document est à conserver dans le dossier médical du patient.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

**Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.**

## INITIATION DU TRAITEMENT

- Le schéma d'escalade de dose initiale d'ozanimod du jour 1 au jour 7 est **obligatoire**.
- Initier le traitement avec le **pack d'initiation prévu pour 7 jours**.
- **Débuter le traitement à la dose de 0,23 mg** une fois par jour du 1<sup>er</sup> au 4<sup>ème</sup> jour, puis augmenter la dose à 0,46 mg une fois par jour du 5<sup>ème</sup> au 7<sup>ème</sup> jour.
- Après l'augmentation de la dose sur 7 jours, la **dose d'entretien** est de **0,92 mg une fois par jour** à partir du 8<sup>ème</sup> jour.

## RÉ-INITIATION DU TRAITEMENT APRÈS UNE INTERRUPTION

**Utiliser le même schéma d'escalade de dose que celui utilisé lors de l'initiation du traitement en cas d'interruption du traitement pendant :**

- 1 jour ou plus **au cours des 14 premiers jours** de traitement ;
- plus de 7 jours consécutifs **entre le 15<sup>ème</sup> et le 28<sup>ème</sup> jour** de traitement ;
- plus de 14 jours consécutifs **après le 28<sup>ème</sup> jour** de traitement.

En cas d'interruption du traitement d'une durée plus courte que celles indiquées ci-dessus, le traitement doit être poursuivi à la prochaine dose planifiée.

## AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT

### ZEPOSIA® EST CONTRE-INDIQUÉ DANS LES CAS SUIVANTS :



- Pendant la grossesse.
- Chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.
- État d'immunodéficience prédisposant à des infections opportunistes systémiques.
- Infections sévères actives, infections chroniques actives telles qu'une hépatite et la tuberculose.
- Cancers en évolution.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).
- Antécédents au cours des 6 derniers mois d'infarctus du myocarde (IDM), 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/IV de la New York Heart Association (NYHA).
- Antécédents ou présence de bloc auriculo-ventriculaire (BAV) du deuxième degré de type II, de BAV du troisième degré ou de maladie du sinus, sauf si le (la) patient(e) est porteur d'un stimulateur cardiaque fonctionnel.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

**Je confirme qu'aucune des ces contre-indications n'est applicable pour ce(tte) patient(e).**

Consulter un cardiologue avant l'initiation du traitement par ZEPOSIA® afin d'établir si le traitement peut être initié sans risque et de déterminer la stratégie de surveillance la plus appropriée lors de l'initiation dans les cas suivants :

- Antécédents d'arrêt cardiaque, de maladie vasculaire cérébrale, d'hypertension non contrôlée ou d'apnées du sommeil sévères non traitées, antécédents de syncopes récurrentes ou de bradycardie symptomatique ;
- Allongement de l'intervalle QT significatif préexistant (intervalle QTc > 500 ms) ou présence d'autres risques d'allongement de l'intervalle QT et traitement par des médicaments autres que les bêta-bloquants et les inhibiteurs calciques susceptibles de potentialiser la bradycardie ;
- Traitement en cours par des antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol).

La prudence s'impose en cas d'initiation du traitement par ZEPOSIA® chez les patients recevant des médicaments ayant un effet bradycardisant connu.

**Je confirme qu'une consultation chez un cardiologue n'est pas nécessaire chez ce(tte) patient(e).**

## SURVEILLANCE À L'INITIATION DU TRAITEMENT

### AVANT LA 1<sup>ÈRE</sup> DOSE



- Réaliser un électrocardiogramme (ECG) initial de référence pour rechercher la présence d'affections cardiaques préexistantes.



- Disposer d'un bilan hépatique récent : dosage des transaminases et de la bilirubine réalisé au cours des 6 derniers mois.



- Disposer d'une numération formule sanguine (NFS) récente (dosage réalisé dans les 6 mois précédent l'arrêt du traitement antérieur de la SEP, ou après l'arrêt du traitement) incluant le taux de lymphocytes.



- Organiser un examen ophtalmologique avant l'instauration du traitement par ZEPOSIA® chez les patients diabétiques, chez les patients présentant une uvéite ou ayant des antécédents de maladie rétinienne.

**Je confirme qu'un examen ophtalmologique ne s'applique pas à ce(tte) patient(e).**



- Confirmer un résultat négatif de test de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant d'initier le traitement par ZEPOSIA®. Cela doit être confirmé à intervalles réguliers.

**Je confirme qu'il n'est pas nécessaire que cette patiente réalise un test de grossesse car elle n'est pas en âge de procréer.**

### Jusqu'à 6 heures après la prise de la 1<sup>ère</sup> dose pour les patients nécessitant une surveillance après la prise de la 1<sup>ère</sup> dose :

- Surveiller les signes et symptômes de bradycardie symptomatique avec des mesures de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle toutes les heures chez les patients présentant :

- Une fréquence cardiaque au repos < 55 bpm ;
- Un BAV du deuxième degré [de type Mobitz I] ;
- Des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque.

- Réaliser un ECG avant la période d'observation de 6 heures et à la fin de cette période.

**Je confirme que ce(tte) patient(e) n'a pas d'affections cardiaques préexistantes nécessitant une surveillance cardiaque après la prise de la 1<sup>ère</sup> dose.**

Une surveillance plus longue au-delà de 6 heures peut être nécessaire quand :

- La fréquence cardiaque est inférieure à 45 bpm ;
- La fréquence cardiaque mesurée est la valeur post-dose la plus faible, ce qui peut indiquer que la diminution maximale de la fréquence cardiaque n'a pas encore été atteinte ;
- La survenue de signes d'un nouveau BAV de deuxième degré ou plus sur l'ECG réalisé 6 heures après la prise de la dose ;
- L'intervalle QTc est  $\geq$  500 ms.

## DÉBUT DU TRAITEMENT, PENDANT LE TRAITEMENT ET APRÈS LE TRAITEMENT

### DIMINUTION DU TAUX DE LYMPHOCYTES

ZEPOSIA® entraîne une diminution du taux de lymphocytes dans le sang périphérique. Le taux de lymphocytes doit être vérifié chez tous les patients avant l'initiation du traitement par ZEPOSIA®.

- Disposer d'une NFS récente (NFS réalisée au cours des 6 derniers mois ou après l'arrêt du traitement antérieur).
- Contrôler régulièrement le taux de lymphocytes dans le sang périphérique pendant le traitement.
- Interrompre le traitement en cas de nombre absolu de lymphocytes  $< 0,2 \times 10^9/l$  confirmé.
- Envisager de reprendre le traitement seulement si la valeur est  $> 0,5 \times 10^9/l$ .

### EFFET IMMUNOSUPPRESSEUR

ZEPOSIA® a un effet immunosuppresseur qui prédispose les patients au risque d'infections, y compris d'infections opportunistes, et qui peut augmenter le risque de développement de cancers, y compris de cancers cutanés.

- Surveiller étroitement les patients, en particulier ceux qui présentent des maladies concomitantes ou des facteurs de risque connus tels qu'un traitement immunosuppresseur antérieur. Si ce risque est suspecté, envisager l'arrêt du traitement au cas par cas ;
- Différer l'initiation du traitement par ZEPOSIA® chez les patients présentant une infection sévère active, jusqu'à la résolution de l'infection ;
- Envisager l'interruption du traitement si le patient développe une infection grave ;
- Ne pas prendre ZEPOSIA® de façon concomitante avec des médicaments anticancéreux, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs non stéroïdiens en raison du risque d'effets additionnels sur le système immunitaire ;
- Être vigilant à l'apparition de carcinomes basocellulaires et autres tumeurs cutanées :
  - Mettre en garde les patients contre l'exposition au soleil sans protection ;
  - S'assurer que les patients ne reçoivent pas de façon concomitante une photothérapie UVB ou une PUVA-thérapie (photochimiothérapie).

Informer les patients qu'ils doivent signaler immédiatement à leur médecin tout signe ou symptôme d'infection pendant le traitement par ZEPOSIA® et jusqu'à trois mois après l'arrêt du traitement.

- Réaliser un bilan diagnostique sans délai chez les patients présentant des symptômes d'infection pendant le traitement par ZEPOSIA® ou dans les trois mois suivant l'arrêt du traitement ;
- Être vigilant aux symptômes cliniques, incluant des symptômes neurologiques ou psychiatriques inattendus, ou aux observations à l'IRM évoquant une Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) :
  - En cas de suspicion de LEMP, réaliser un examen clinique et neurologique complet (avec éventuellement une IRM) et interrompre le traitement par ZEPOSIA® jusqu'à ce que le diagnostic de LEMP ait été exclu.

En cas de confirmation d'une LEMP, arrêter le traitement par ZEPOSIA®.

## VACCINS

Éviter l'administration de vaccins vivants atténués pendant le traitement par ZEPOSIA® et pendant trois mois après l'arrêt du traitement.

Contrôler la sérologie virus varicelle-zona (VZV) chez les patients n'ayant pas d'antécédents de varicelle confirmée par un professionnel de santé ou n'ayant pas de documentation de l'administration du schéma complet de vaccination contre la varicelle.

En cas de sérologie négative, une vaccination contre le VZV est recommandée au moins un mois avant l'initiation du traitement par ZEPOSIA®.

## FONCTION HÉPATIQUE

Contrôler la fonction hépatique (taux de transaminases et de bilirubine) les 1<sup>er</sup>, 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup>, 9<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> mois suivant le début du traitement par ZEPOSIA® et à intervalles réguliers par la suite.

## PRESSION ARTÉRIELLE

Contrôler la pression artérielle à intervalles réguliers pendant le traitement par ZEPOSIA®.

## BILAN OPHTHALMOLOGIQUE

Effectuer un bilan ophtalmologique chez les patients qui présentent des symptômes visuels d'œdème maculaire et, en cas de confirmation, arrêter le traitement par ZEPOSIA®.

Chez les patients diabétiques, chez les patients présentant une uvéite ou ayant des antécédents de maladie rétinienne, réaliser un examen ophtalmologique avant l'initiation du traitement par ZEPOSIA® avec des examens de contrôle pendant le traitement.

## FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER

- Informer les femmes en âge de procréer sur les risques potentiels graves de ZEPOSIA® pour le fœtus, à l'aide de la carte de rappel spécifique pour éviter la grossesse destinée aux patientes, et la remettre aux patientes et aidants.
  - Informer les femmes en âge de procréer qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par ZEPOSIA® et pendant au moins trois mois après l'arrêt du traitement.
  - Informer les femmes en âge de procréer qu'elles doivent arrêter le traitement par ZEPOSIA® au moins 3 mois avant de planifier une grossesse.
  - Les patientes doivent éviter une grossesse pendant le traitement. En cas de grossesse survenant pendant le traitement, ZEPOSIA® doit être arrêté. Un avis médical doit être donné à propos du risque d'effets nocifs sur le fœtus associé au traitement par ZEPOSIA® et des échographies doivent être réalisées.
  - Informer les femmes en âge de procréer qu'un retour de l'activité de la maladie est possible si le traitement par ZEPOSIA® est arrêté en raison d'une grossesse ou de la planification d'une grossesse.
- Je confirme que la patiente n'est pas en âge de procréer : les conseils sur les précautions à prendre pendant la grossesse ne s'appliquent donc pas.**

- Remettre aux patients/aidants le guide pour les patients/aidants.**
- Remettre aux femmes en âge de procréer la carte patiente qui rappelle les risques potentiels graves de ZEPOSIA® pour le fœtus en cas de grossesse.**

**POUR TOUTE INFORMATION ET QUESTION**  
sur la gestion des risques des médicaments  
de Celgene appelez le **01 58 83 84 96**