

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

Zeposia 0,23 mg, gélule
Zeposia 0,46 mg, gélule
Zeposia 0,92 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zeposia 0,23 mg gélules

Chaque gélule contient du chlorhydrate d'ozanimod équivalent à 0,23 mg d'ozanimod.

Zeposia 0,46 mg gélules

Chaque gélule contient du chlorhydrate d'ozanimod équivalent à 0,46 mg d'ozanimod.

Zeposia 0,92 mg gélules

Chaque gélule contient du chlorhydrate d'ozanimod équivalent à 0,92 mg d'ozanimod.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Zeposia 0,23 mg gélules

Gélule opaque de couleur gris clair de 14,3 mm, portant l'impression à l'encre noire « OZA » sur la coiffe et « 0.23 mg » sur le corps.

Zeposia 0,46 mg gélules

Gélule opaque avec un corps de couleur gris clair et une coiffe de couleur orange de 14,3 mm, portant l'impression à l'encre noire « OZA » sur la coiffe et « 0.46 mg » sur le corps.

Zeposia 0,92 mg gélules

Gélule opaque de couleur orange de 14,3 mm, portant l'impression à l'encre noire « OZA » sur la coiffe et « 0.92 mg » sur le corps.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zeposia est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) telle que définie 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 (SEP).

Posologie

La dose recommandée est de 0,92 mg d'ozanimod une fois par jour.
Les gélules peuvent être prises au cours ou en dehors des repas.

Le schéma d'escalade de dose initiale d'ozanimod du jour 1 au jour 7 est obligatoire et il est présenté dans le tableau 1 ci-dessous. 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 jour 8.

Tableau 1 : Schéma d'escalade de dose

Jours 1 à 4	0,23 mg une fois par jour
Jours 5 à 7	0,46 mg une fois par jour
À partir du jour 8	0,92 mg une fois par jour

Ré-initiation du traitement après une interruption

Le même schéma d'escalade de dose présenté dans le tableau 1 est recommandé 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 jour 15 et le jour 28 de traitement ;
- plus de 14 jours consécutifs après le jour 28 de traitement.

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

Populations particulières

Adultes âgés de plus de 55 ans et population âgée

Les données chez les patients atteints de SEP RR âgés de plus de 55 ans sont limitées. Les patients inclus dans les études cliniques en cours continuent à recevoir la dose de 0,92 mg d'ozanimod par jour lorsqu'ils atteignent l'âge de 55 ans et plus (voir rubriques 5.1 et 5.2). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 55 ans. Des précautions s'imposent chez les patients âgés de plus de 55 ans en raison de la possibilité d'un risque accru d'effets indésirables dans cette population, en particulier en cas de traitement au long cours.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh).

L'ozanimod n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Par conséquent, ces patients ne doivent pas être traités par l'ozanimod (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie orale.

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 (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 ou IV de la New York Heart Association (NYHA).
- Antécédents ou présence de bloc auriculo-ventriculaire (BAV) du deuxième degré de type II, de bloc AV du troisième degré ou de maladie du sinus, sauf si le patient est porteur d'un stimulateur cardiaque fonctionnel.
- Infections sévères actives, infections chroniques actives telles qu'une hépatite et la tuberculose (voir rubrique 4.4).
- Cancers en évolution.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).
- Grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (voir rubriques 4.4 et 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bradyarythmies

Initiation du traitement par l'ozanimod

Avant l'initiation du traitement par ozanimod, un ECG doit être réalisé chez tous les patients pour rechercher la présence d'affections cardiaques préexistantes. Chez les patients présentant certaines affections préexistantes, une surveillance après l'administration de la première dose est recommandée (voir ci-dessous).

L'initiation du traitement par l'ozanimod peut entraîner des diminutions transitoires de la fréquence cardiaque (FC) (voir rubriques 4.8 et 5.1) ; par conséquent, le schéma d'escalade de dose initial doit être suivi jusqu'à ce que la dose d'entretien (0,92 mg) soit atteinte le jour 8 (voir rubrique 4.2). Après l'administration de la dose initiale de 0,23 mg d'ozanimod, la FC commence à baisser à la 4^{ème} heure, avec une diminution moyenne maximale observée à la 5^{ème} heure, la valeur revenant pratiquement à la valeur initiale à la 6^{ème} heure. Il n'a pas été observé de diminutions cliniquement significatives de la FC avec la poursuite du schéma d'escalade de dose. Aucun cas de fréquence cardiaque inférieure à 40 battements par minute n'a été observé. Si nécessaire, la diminution de la FC induite par l'ozanimod peut être inversée par l'administration d'atropine ou d'isoprénaline par voie parentérale.

Des précautions s'imposent en cas d'initiation du traitement par l'ozanimod chez des patients recevant un bêta-bloquant ou un inhibiteur calcique (par exemple diltiazem et vérapamil) en raison de la possibilité d'effets bradycardisants additionnels. Le traitement par des bêta-bloquants et des inhibiteurs calciques peut être instauré chez les patients recevant des doses stables d'ozanimod. L'administration concomitante d'l'ozanimod chez les patients recevant un bêta-bloquant en association avec un inhibiteur calcique n'a pas été étudiée (voir rubrique 4.5).

Surveillance après la première dose chez les patients présentant certaines affections cardiaques préexistantes

Du fait du risque de diminutions transitoires de la FC lors de l'initiation du traitement par l'ozanimod, une surveillance pendant les 6 heures suivant l'administration de la première dose est recommandée chez les patients présentant une FC au repos < 55 bpm, un bloc AV du deuxième degré (de type Mobitz I) ou ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque pour détecter des signes et symptômes de bradycardie symptomatique (voir rubrique 4.3).

Les patients doivent être surveillés avec des mesures de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle toutes les heures pendant cette période de 6 heures. Il est recommandé de réaliser un ECG avant la période d'observation de 6 heures et à la fin de cette période.

Une surveillance supplémentaire au-delà de 6 heures est recommandée chez les patients :

- qui ont une fréquence cardiaque inférieure à 45 bpm ;

- dont la fréquence cardiaque (à l'heure 6) est la valeur post-dose la plus faible, ce qui peut indiquer que la diminution maximale de la FC n'a pas encore eu lieu ;
- qui présentent des signes d'un nouveau bloc AV de deuxième degré ou plus sur l'ECG réalisé 6 heures après l'administration de la dose ;
- qui ont un intervalle QTc \geq 500 ms.

Chez ces patients, une prise en charge appropriée doit être instaurée et l'observation doit être poursuivie jusqu'à la résolution des signes et symptômes. Si un traitement médical est nécessaire, la surveillance doit être maintenue pendant la nuit et une nouvelle période d'observation de 6 heures doit être appliquée après l'administration de la deuxième dose d'ozanimod.

Dans les cas suivants, l'avis d'un cardiologue doit être demandé avant l'initiation du traitement par l'ozanimod afin d'établir si le traitement peut être initié sans risque et de déterminer la stratégie de surveillance la plus appropriée.

- 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 ;
- l'ozanimod n'a pas été étudié chez les patients recevant des antiarythmiques de classe Ia (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol), qui ont été associés à des cas de torsades de pointes chez les patients présentant une bradycardie.

Fonction hépatique

Des augmentations des transaminases peuvent survenir chez les patients recevant ozanimod (voir rubrique 4.8).

Des valeurs récentes (dosage réalisé au cours des 6 derniers mois) des taux de transaminases et de la bilirubine doivent être disponibles avant l'initiation du traitement par l'ozanimod. En l'absence de symptômes cliniques, les taux de transaminases hépatiques et de bilirubine doivent être contrôlés les mois 1, 3, 6, 9 et 12 suivant le début du traitement et à intervalles réguliers par la suite. Des contrôles plus fréquents doivent être instaurés en cas d'augmentation des transaminases hépatiques supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Si l'augmentation des transaminases hépatiques supérieure à 5 fois la LSN est confirmée, le traitement par l'ozanimod doit être interrompu et ne doit être repris qu'après la normalisation des taux de transaminases.

Chez les patients présentant des symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, anorexie inexpliqués ou ictère et/ou urines foncées, les taux des enzymes hépatiques doivent être contrôlés et le traitement par l'ozanimod doit être arrêté si une atteinte hépatique sévère est confirmée. La décision de reprendre le traitement sera fondée sur la détection ou non d'une autre cause de l'atteinte hépatique et sur les bénéfices pour le patient de la reprise du traitement par rapport au risque de récurrence du dysfonctionnement hépatique.

Les patients présentant une maladie hépatique préexistante peuvent avoir un risque accru d'augmentation des enzymes hépatiques pendant le traitement par l'ozanimod (voir rubrique 4.2).

L'ozanimod n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) préexistante et ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Effets immunosuppresseurs

L'ozanimod a un effet immunosuppresseur qui prédispose les patients à un risque d'infection, y compris d'infections opportunistes, et qui peut augmenter le risque de développement de cancers, y compris de cancers cutanés. Les patients doivent être étroitement surveillés, en particulier ceux qui présentent des maladies concomitantes ou des facteurs connus tels qu'un traitement immunosuppresseur antérieur. Si ce risque est suspecté, le médecin doit envisager l'arrêt du traitement au cas par cas (voir rubrique 4.3).

Infections

L'ozanimod entraîne une réduction moyenne du taux de lymphocytes du sang périphérique allant jusqu'à 45 % de la valeur initiale en raison d'une séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes. L'ozanimod peut donc augmenter la prédisposition aux infections (voir rubrique 4.8).

Une numération-formule sanguine (NFS) récente (c'est-à-dire réalisée dans les 6 mois avant l'arrêt du traitement antérieur de la SEP ou après l'arrêt du traitement) incluant le taux de lymphocytes, doit être disponible avant l'initiation du traitement par l'ozanimod.

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 l'ozanimod doit être interrompu et la reprise du traitement ne pourra être envisagée que lorsque la valeur sera $> 0,5 \times 10^9/l$. Chez les patients présentant une infection active, l'initiation du traitement par l'ozanimod doit être différée jusqu'à la résolution de l'infection.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler rapidement à leur médecin tout symptôme d'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 l'ozanimod doit être envisagée si un patient développe une infection grave.

L'élimination de l'ozanimod après l'arrêt du traitement pouvant prendre jusqu'à 3 mois, la surveillance doit être poursuivie pendant cette période afin de détecter l'apparition d'infections.

Traitements anticancéreux, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs antérieurs ou concomitants

Dans les études cliniques menées dans la SEP, les patients traités par l'ozanimod ne devaient pas recevoir de façon concomitante de médicaments anticancéreux, immunosuppresseurs non stéroïdiens ou immunomodulateurs utilisés dans le traitement de la SEP. L'utilisation concomitante de l'ozanimod avec l'un de ces traitements serait susceptible d'augmenter le risque d'immunosuppression. En cas de relais de médicaments immunosuppresseurs par l'ozanimod, la demi-vie et le mode d'action doivent être pris en compte pour éviter un effet additionnel sur le système immunitaire tout en limitant simultanément le risque de réactivation de la maladie.

En général, le traitement par l'ozanimod peut être débuté immédiatement après l'arrêt de l'interféron (IFN).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

La LEMP est une infection cérébrale opportuniste causée par le virus de John-Cunningham (virus JC) qui survient généralement chez les patients immunodéprimés et qui peut provoquer un handicap sévère, voire le décès. Des cas d'infection par le virus JC entraînant une LEMP ont été observés chez des patients recevant des traitements de la SEP et l'infection a été associée à certains facteurs de risque (par exemple polythérapie par des immunosuppresseurs, patients ayant une immunodépression sévère). Les symptômes typiques de la LEMP sont divers, s'aggravent en quelques jours à quelques semaines et comprennent une faiblesse 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.

Les médecins doivent être vigilants aux symptômes cliniques ou aux observations à l'IRM évocateurs d'une LEMP. Les observations à l'IRM peuvent être apparentes avant les signes ou symptômes cliniques. En cas de suspicion de LEMP, le traitement par l'ozanimod 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 l'ozanimod doit être arrêté.

Vaccinations

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'efficacité et la sécurité des vaccinations chez les patients traités par l'ozanimod. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée pendant le traitement par l'ozanimod et pendant trois mois après l'arrêt du traitement.

Si une vaccination avec un vaccin vivant atténué est nécessaire, celui-ci doit être administré au moins un mois avant l'instauration du traitement par l'ozanimod. Une vaccination contre le virus

varicelle-zona (VZV) est recommandée avant l'initiation du traitement par l'ozanimod chez les patients ayant une sérologie négative pour le VZV.

Tumeurs cutanées

La moitié des cas de tumeurs observés avec l'ozanimod dans les études de phase III contrôlées consistaient en des cancers cutanés non mélanomateux, le carcinome basocellulaire représentant la tumeur cutanée maligne la plus fréquente, rapporté avec une incidence comparable dans les groupes ozanimod (0,2 %, 3 patients) et IFN β -1a (0,1 %, 1 patient) combinés.

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

Œdème maculaire

Des cas d'œdème maculaire avec ou sans symptômes visuels ont été observés avec l'ozanimod (voir rubrique 4.8) chez des patients ayant des facteurs de risque préexistants ou présentant des comorbidités.

Le risque d'œdème maculaire est majoré chez les patients présentant une uvéite ou une maladie rétinienne sous-jacente/coexistante ou chez les patients diabétiques (voir rubrique 4.8). Chez ces patients, il est recommandé de réaliser un examen ophtalmologique avant l'instauration du traitement par l'ozanimod, avec des examens de contrôle pendant le traitement.

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 l'ozanimod 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.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Le SEPR est un syndrome caractérisé par l'apparition subite de céphalées sévères, d'un état confusionnel, de crises convulsives et d'une perte de vision. Les symptômes du SEPR sont généralement réversibles, mais peuvent évoluer en accident vasculaire cérébral ischémique ou en hémorragie cérébrale. Dans les études cliniques contrôlées menées avec l'ozanimod, un cas de SEPR a été rapporté chez un patient atteint du syndrome de Guillain-Barré. En cas de suspicion d'un SEPR, le traitement par l'ozanimod doit être arrêté.

Effets sur la pression artérielle

Dans les études cliniques menées dans la SEP, une hypertension a été plus fréquemment rapportée chez les patients traités par l'ozanimod que chez ceux traités par l'IFN β -1a IM et chez les patients recevant de façon concomitante l'ozanimod et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN) (voir rubrique 4.8). La pression artérielle doit être contrôlée régulièrement durant le traitement par l'ozanimod.

Effets pulmonaires

L'ozanimod doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une maladie respiratoire sévère, une fibrose pulmonaire ou une broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Médicaments concomitants

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la BCRP (*breast cancer resistance protein*), d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou d'un inducteur du CYP2C8 (rifampicine) avec l'ozanimod n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Femmes en âge de procréer

Du fait du risque pour le fœtus, l'ozanimod est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. Avant l'initiation du traitement, les femmes en âge de procréer doivent être informées de ce risque pour le fœtus et doivent présenter un test de grossesse négatif et doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'ozanimod et pendant trois mois après l'arrêt du traitement (voir les rubriques 4.3 et 4.6 et les informations figurant dans la liste de contrôle pour les professionnels de santé).

Si une patiente arrête le traitement par l'ozanimod pour planifier une grossesse, le retour possible de l'activité de la maladie doit être envisagé.

Retour de l'activité de la maladie (rebond) après l'arrêt du traitement par l'ozanimod

De rares cas d'exacerbation sévère de la maladie, y compris de rebond, ont été rapportés après l'arrêt d'un autre modulateur des récepteurs à la S1P. La possibilité d'exacerbation sévère de la maladie après l'arrêt du traitement par l'ozanimod doit être envisagée. Les patients doivent être surveillés afin que les signes évocateurs d'une possible exacerbation sévère ou de retour d'une activité élevée de la maladie après l'arrêt de l'ozanimod puissent être détectés. Un traitement adapté doit être instauré si nécessaire.

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

Effet des inhibiteurs de la BCRP sur l'ozanimod

Un inhibiteur de la BCRP (ciclosporine) a doublé l'exposition (ASC) aux métabolites actifs mineurs, ce qui peut ensuite entraîner une augmentation similaire de l'exposition aux métabolites actifs majeurs et augmenter le risque d'effets indésirables. L'administration concomitante d'inhibiteurs de la BCRP (par exemple ciclosporine et eltrombopag) et d'ozanimod n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Effet des inhibiteurs du CYP2C8 sur l'ozanimod

L'administration concomitante de gemfibrozil (un inhibiteur puissant du CYP2C8) 600 mg deux fois par jour à l'état d'équilibre et d'une dose unique d'ozanimod 0,46 mg a augmenté d'environ 47 % à 69 % l'exposition (ASC) aux métabolites actifs majeurs. Des précautions s'imposent en cas d'utilisation concomitante de l'ozanimod avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8 (par exemple gemfibrozil, clopidogrel).

Effet des inducteurs du CYP2C8 sur l'ozanimod

L'administration concomitante de rifampicine (un inducteur puissant du CYP3A et de la P-gp et un inducteur modéré du CYP2C8) 600 mg une fois par jour à l'état d'équilibre et d'une dose unique d'ozanimod 0,92 mg a diminué d'environ 60 % l'exposition (ASC) aux métabolites actifs majeurs par induction du CYP2C8, ce qui peut entraîner une diminution de la réponse clinique. L'administration concomitante d'un inducteur du CYP2C8 (c'est-à-dire rifampicine) avec l'ozanimod n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Effet des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sur l'ozanimod

Le potentiel d'interactions cliniques avec les IMAO n'a pas été étudié. Cependant, l'administration concomitante avec des IMAO-B peut diminuer l'exposition aux métabolites actifs majeurs et entraîner une diminution de la réponse clinique. L'administration concomitante d'IMAO (par exemple sélégiline, phénelzine) et d'ozanimod n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Effets de l'ozanimod sur les médicaments qui ralentissent le rythme cardiaque ou la conduction auriculo-ventriculaire (par exemple bêta-bloquants ou inhibiteurs calciques)

Chez des volontaires sains, l'administration d'une dose unique d'ozanimod 0,23 mg avec le propranolol L.P. 80 mg une fois par jour à l'état d'équilibre ou le diltiazem 240 mg une fois par jour n'a pas entraîné de modifications cliniquement significatives supplémentaires de la fréquence cardiaque et de l'intervalle PR par rapport à l'administration de propranolol ou de diltiazem seuls. Des précautions s'imposent en cas d'initiation du traitement par l'ozanimod chez des patients recevant un bêta-bloquant ou un inhibiteur calcique (voir rubrique 4.4). L'utilisation de l'ozanimod chez des patients recevant d'autres médicaments bradycardisants et des médicaments antiarythmiques (qui ont été associés à des cas de torsades de pointes chez des patients présentant une bradycardie) n'a pas été étudiée.

Vaccinations

Les vaccinations peuvent être moins efficaces pendant le traitement par l'ozanimod et pendant une durée allant jusqu'à trois mois après l'arrêt du traitement. L'utilisation de vaccins vivants atténués peut entraîner un risque d'infections et doit donc être évitée pendant le traitement par l'ozanimod et jusqu'à trois mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Médicaments anticancéreux, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs non stéroïdiens

Les médicaments anticancéreux, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs non stéroïdiens ne doivent pas être administrés de façon concomitante en raison du risque d'effets additionnels sur le système immunitaire (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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

Zeposia est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception efficace (voir rubrique 4.3). Par conséquent, avant l'instauration du traitement chez les femmes en âge de procréer, un résultat négatif du test de grossesse doit être disponible. Les patientes doivent être informées du risque grave pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'ozanimod et pendant trois mois après l'arrêt de Zeposia (voir rubriques 4.4).

Des mesures spécifiques sont également incluses dans le kit d'information médicale. Ces mesures doivent être appliquées avant la prescription d'ozanimod à des patientes et au cours du traitement.

Si une patiente arrête le traitement par l'ozanimod pour planifier une grossesse, le retour possible de l'activité de la maladie doit être envisagé (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'ozanimod chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction incluant des pertes et anomalies fœtales, en particulier des malformations des vaisseaux sanguins, un œdème généralisé (anasarque), des ectopies testiculaires et un positionnement anormal des vertèbres (voir rubrique 5.3). Le récepteur ciblé par l'ozanimod (récepteur à la sphingosine 1-phosphate) est impliqué dans la formation des vaisseaux sanguins pendant l'embryogenèse (voir rubrique 5.3).

Par conséquent, Zeposia est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Le traitement par Zeposia doit être arrêté trois mois avant de planifier une grossesse (voir rubrique 4.4). En cas de grossesse survenant pendant le traitement, le traitement par Zeposia doit être arrêté. Un avis médical doit être pris à propos du risque d'effets nocifs pour le fœtus associé au traitement et des échographies doivent être effectuées.

Allaitement

L'ozanimod/ses métabolites sont excrétés dans le lait des animaux traités pendant l'allaitement (voir rubrique 5.3). Du fait de la possibilité d'effets indésirables graves de l'ozanimod/de ses métabolites chez les nourrissons allaités, les femmes qui reçoivent l'ozanimod ne doivent pas allaiter.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant la fertilité humaine. Dans les études effectuées chez l'animal, il n'a pas été observé d'effets sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Zeposia 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 (11 %), augmentation de l'alanine aminotransférase (5 %) et augmentation de la gamma-glutamyl transférase (5 %).

Les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'arrêt du traitement étaient liés aux élévations des enzymes hépatiques (1,1 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés chez les patients traités par l'ozanimod sont présentés ci-dessous par classe de système d'organes (SOC) et fréquence. Au sein de chaque SOC et groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tableau 2 : Résumé des effets indésirables rapportés dans la SEP

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Rhinopharyngite
	Fréquent	Pharyngite, infection respiratoire virale, infection urinaire*
	Peu fréquent	Zona
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Lymphopénie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité (y compris rash et urticaire*)
Affections oculaires	Peu fréquent	Cédème maculaire**
Affections cardiaques	Fréquent	Bradycardie*
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension*†, hypotension orthostatique
Investigations	Fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyl transférase, augmentation de la bilirubinémie, exploration fonctionnelle respiratoire anormale***

* Au moins un de ces effets indésirables a été rapporté comme grave.

† Includ : hypertension, hypertension essentielle et augmentation de la pression artérielle (voir rubrique 4.4).

** Chez les patients ayant des facteurs préexistants (voir rubrique 4.4).

*** Includant : diminution de la fonction pulmonaire, spirométrie anormale, diminution de la capacité vitale forcée, diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone, diminution du volume expiratoire maximal.

Description de certains effets indésirables

Élévations des enzymes hépatiques

Dans les études cliniques menées dans la SEP, des élévations de l'ALAT ≥ 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) sont survenues chez 1,6 % des patients traités par l'ozanimod 0,92 mg et 1,3 % des patients recevant l'IFN β -1a IM. Des élévations ≥ 3 fois la LSN ont été observées chez 5,5 % des patients recevant l'ozanimod et 3,1 % des patients des patients recevant l'IFN β -1a IM. Le délai médian jusqu'à l'élévation ≥ 3 fois la LSN était de 6 mois. Le traitement par l'ozanimod a été poursuivi chez la majorité des patients (79 %) et les valeurs sont revenues à < 3 fois la LSN en 2 à 4 semaines environ. Dans les études cliniques menées dans la SEP, le traitement par l'ozanimod était arrêté en cas d'élévation > 5 fois la LSN confirmée. Au total, le taux d'arrêts du traitement dus à des élévations des enzymes hépatiques était de 1,1 % chez les patients recevant l'ozanimod 0,92 mg et de 0,8 % chez les patients recevant l'IFN bêta-1a IM.

Bradycardies

Dans les études cliniques menées dans la SEP, après l'administration de la dose initiale de 0,23 mg d'ozanimod, la réduction maximale moyenne de la FC en position assise/en décubitus dorsal de 1,2 bpm par rapport à la valeur initiale a été observée à la 5^{me} heure le jour 1, la valeur revenant quasiment à la valeur initiale à la 6^{me} heure. Il n'a pas été observé de diminutions cliniquement significatives de la FC avec la poursuite du schéma d'escalade de dose. Dans les études cliniques menées dans la SEP, une bradycardie a été rapportée le jour de l'initiation du traitement (jour 1) chez 0,5 % des patients traités par l'ozanimod *versus* 0 % des patients traités par IFN β -1a IM. Après le jour 1, l'incidence de bradycardie était de 0,8 % des patients recevant l'ozanimod *versus* 0,7 % des patients recevant l'IFN β -1a IM (voir rubrique 5.1). Les patients présentant une bradycardie étaient généralement asymptomatiques. Aucun cas de fréquence cardiaque inférieure à 40 battements par minute n'a été observé.

Dans les études cliniques menées dans la SEP, un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré a été rapporté chez 0,6 % des patients (5/882) recevant l'ozanimod *versus* 0,2 % des patients recevant l'IFN β -1a IM (2/885). Parmi les cas rapportés avec l'ozanimod, 0,2 % ont été observés le jour 1 et 0,4 % ont été observés après le jour 1.

Augmentation de la pression artérielle

Dans les études cliniques menées dans la SEP, il a été observé chez les patients traités par l'ozanimod une augmentation moyenne d'environ 1 à 2 mmHg de la pression systolique et d'environ 1 mmHg de la pression diastolique par rapport aux patients recevant l'IFN β-1a IM. L'augmentation de la pression systolique a été détectée pour la première fois environ 3 mois après le début du traitement et est restée stable tout au long du traitement.

Des événements liés à l'hypertension (hypertension, hypertension essentielle et augmentation de la pression artérielle) ont été rapportés comme effets indésirables chez 4,5 % des patients traités par l'ozanimod 0,92 mg et chez 2,3 % des patients traités par l'IFN β-1a IM.

Diminution du taux de lymphocytes

Dans les études cliniques menées dans la SEP, 3,3 % des patients ont présenté un taux de lymphocytes < 0,2 x 10⁹/l, les valeurs revenant généralement à plus de 0,2 x 10⁹/l avec la poursuite du traitement par l'ozanimod.

Infections

Dans les études cliniques menées dans la SEP, le taux global d'infections avec l'ozanimod 0,92 mg (35 %) a été similaire à celui observé avec l'IFN β-1a IM. Le traitement par ozanimod a augmenté le risque d'infections des voies respiratoires supérieures et d'infections urinaires. Dans les études cliniques menées dans la SEP, le taux global d'infections graves était comparable entre le bras traité par ozanimod (1 %) et celui par IFN β-1a IM (0,8 %).

Zona

Dans les études cliniques menées dans la SEP, un zona a été rapporté comme effet indésirable chez 0,6 % des patients traités par l'ozanimod 0,92 mg et 0,2 % des patients recevant l'IFN β-1a IM.

Appareil respiratoire

Des diminutions dose-dépendantes mineures du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF) ont été observées au cours du traitement par l'ozanimod. Dans les études cliniques menées dans la SEP, les variations médianes du VEMS (CVF) dans le groupe ozanimod 1 mg aux 3^{ème} et 12^{ème} mois suivant l'initiation du traitement par rapport aux valeurs initiales étaient respectivement de -0,07 L et -0,1 L (-0,05 L et -0,065 L), des variations plus faibles par rapport aux valeurs initiales étant observées dans le groupe IFN β-1a IM (VEMS : -0,01 L et -0,04 L, CVF : 0,00 L et -0,02 L).

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 déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration [Annexe V](#). Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés afin que des signes et symptômes de bradycardie puissent être détectés, ce qui peut inclure une surveillance pendant la nuit. La FC et la pression artérielle doivent être mesurées à intervalles réguliers et des ECG doivent être réalisés (voir rubriques 4.4 et 5.1). La diminution de la FC induite par ozanimod peut être inversée par l'atropine ou l'isoprénaline administrées par voie parentérale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs, Code ATC : L04AA38

Mécanisme d'action

L'ozanimod est un modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P) qui se lie sélectivement aux sous-types 1 et 5 de ces récepteurs. L'ozanimod entraîne une séquestration des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes. Le mécanisme par lequel l'ozanimod exerce ses effets thérapeutiques dans la SEP n'est pas connu, mais pourrait comprendre la réduction de la migration des lymphocytes vers le système nerveux central (SNC).

L'ozanimod est 10 fois plus sélectif pour les récepteurs S1P₁ que pour les récepteurs S1P₅ et a peu d'activité sur les autres récepteurs à la S1P (S1P₂, S1P₃ et S1P₄). Chez l'homme, l'ozanimod est fortement métabolisé, avec formation de différents métabolites actifs en circulation (voir rubrique 5.2). *In vitro*, l'ozanimod et ses métabolites actifs ont présenté une activité et une sélectivité similaires pour les récepteurs S1P₁ et S1P₅. Chez l'homme, environ 94 % de l'exposition totale à la substance active en circulation sont représentés par l'ozanimod (6 %) et par les deux métabolites majeurs CC112273 (73 %) et CC1084037 (15 %) (voir rubrique 5.2).

Effets pharmacodynamiques

Réduction du taux de lymphocytes dans le sang périphérique

Dans les 6 heures suivant l'administration de la première dose, l'ozanimod induit une réduction dose-dépendante du taux de lymphocytes dans le sang périphérique, due à la séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes.

Dans les études cliniques contrôlées contre comparateur actif menées dans la SEP, le taux moyen de lymphocytes avait diminué d'environ 45 % de la valeur initiale au 3^e mois (taux moyen de lymphocytes d'environ $0,8 \times 10^9/l$) et est resté stable pendant le traitement par l'ozanimod. Après l'arrêt du traitement par l'ozanimod 0,92 mg, le délai moyen de récupération du taux de lymphocytes dans le sang périphérique à des valeurs normales était de 30 jours, avec une normalisation dans les trois mois chez 90 % des patients (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Fréquence et rythme cardiaque

L'ozanimod peut provoquer une diminution transitoire de la fréquence cardiaque lors de l'initiation du traitement (voir rubriques 4.4 et 4.8). Cet effet chronotrope négatif est lié sur le plan mécanistique à l'activation des canaux potassiques à rectification entrante couplés aux protéines G (canaux GIRK) via la stimulation des récepteurs S1P₁ par l'ozanimod et ses métabolites actifs entraînant une hyperpolarisation cellulaire et une diminution de l'excitabilité, l'effet maximal sur la FC étant observé dans les 5 heures suivant l'administration de la dose. Du fait de l'antagonisme fonctionnel de l'ozanimod sur les récepteurs S1P₁, un schéma d'escalade de dose, soit une dose de 0,23 mg suivie d'une dose de 0,46 mg puis de 0,92 mg, désensibilise efficacement les canaux GIRK jusqu'à ce que la dose d'entretien soit atteinte. Après la période d'escalade de dose, la FC revient à la valeur initiale avec la poursuite du traitement.

Potentiel à allonger l'intervalle QT

Dans une étude approfondie de l'intervalle QT randomisée, contrôlée contre comparateur actif et placebo menée chez des volontaires sains avec un schéma d'escalade de dose sur 14 jours, soit 0,23 mg par jour pendant 4 jours, 0,46 mg par jour pendant 3 jours, 0,92 mg par jour pendant 3 jours et 1,84 mg par jour pendant 4 jours, il n'a pas été observé de signes d'allongement de l'intervalle QTc, comme l'a montré la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % unilatéral qui était inférieure à 10 ms. L'analyse de la relation entre l'intervalle QTc et les concentrations d'ozanimod et des métabolites actifs majeurs CC112273 et CC1084037 utilisant les données d'une autre étude de phase I a montré que la limite supérieure de l'IC à 95 % de l'intervalle QTc dérivé du modèle (corrige

pour la valeur sous placebo et pour la valeur initiale) était inférieure à 10 ms aux concentrations maximales obtenues avec des doses d'ozanimod $\geq 0,92$ mg une fois par jour.

Efficacité et sécurité cliniques

L'ozanimod a été évalué dans deux études cliniques randomisées en double aveugle contrôlées contre comparateur actif, à double placebo, en groupes parallèles, menées selon le même plan expérimental et avec les mêmes critères d'évaluation chez des patients atteints de SEP-RR. L'étude 1, SUNBEAM, était une étude d'une durée d'un an dans laquelle les patients ont poursuivi le traitement attribué au-delà du 12^e mois jusqu'à ce que le dernier patient ait terminé l'étude. L'étude 2, RADIANCE, était une étude d'une durée de deux ans.

Les doses d'ozanimod étaient de 0,92 mg et 0,46 mg administrées par voie orale une fois par jour, avec une dose initiale de 0,23 mg les jours 1 à 4, augmentée à 0,46 mg les jours 5 à 7 et suivie de la dose attribuée à partir du jour 8. La dose d'IFN β -1a, le comparateur actif, était de 30 mcg par voie intramusculaire une fois par semaine.

Les patients inclus dans les deux études présentaient une maladie active, définie par des antécédents d'au moins une poussée au cours de l'année précédente ou d'une poussée au cours des deux années précédentes avec présence d'au moins une lésion rehaussée après injection de gadolinium (Gd) au cours de l'année précédente, et avaient un score de l'échelle d'évaluation du handicap EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) de 0 à 5,0.

Des examens neurologiques étaient réalisés lors de l'inclusion, tous les trois mois et au moment d'une poussée suspectée. Des IRM étaient réalisées à l'inclusion (études 1 et 2), au 6^e mois (SUNBEAM), à 1 an (études 1 et 2) et à 2 ans (SUNBEAM).

Le critère d'évaluation principal des deux études SUNBEAM et RADIANCE était le taux annualisé de poussées (TAP) pendant la période de traitement (de 12 mois au minimum) pour l'étude SUNBEAM et sur 24 mois pour l'étude RADIANCE. Les principaux critères d'évaluation secondaire étaient : 1) le nombre de lésions nouvelles ou élargies hyperintenses en T2 à l'IRM sur 12 et 24 mois, 2) le nombre de lésions rehaussées après injection de Gd en T1 aux mois 12 et 24 et 3) le délai jusqu'à la progression du handicap confirmée, définie comme une augmentation d'au moins un point du score EDSS par rapport au score initial maintenue pendant 12 semaines. La progression du handicap confirmée a été évaluée prospectivement dans une analyse combinée des études 1 et 2.

Dans l'étude SUNBEAM, 1 346 patients ont été randomisés pour recevoir ozanimod 0,92 mg (n = 447), ozanimod 0,46 mg (n = 451) ou l'IFN β -1a IM (n = 448) ; 94 % des patients du groupe ozanimod 0,92 mg, 94 % des patients du groupe ozanimod 0,46 mg et 92 % des patients du groupe IFN β -1a IM ont terminé l'étude. Dans l'étude RADIANCE, 1 313 patients ont été randomisés pour recevoir ozanimod 0,92 mg (n = 433), ozanimod 0,46 mg (n = 439) ou l'IFN β -1a IM (n = 441) ; 90 % des patients du groupe ozanimod 0,92 mg, 85 % des patients du groupe ozanimod 0,46 mg et 85 % des patients du groupe IFN β -1a IM ont terminé l'étude. L'âge moyen des patients inclus dans les deux études était de 35,5 ans (entre 18 et 55 ans), 67 % étaient des femmes, le délai moyen depuis l'apparition des symptômes de SEP était de 6,7 ans. Le score EDSS médian à l'inclusion était de 2,5 ; environ un tiers des patients avaient reçu un traitement de fond, principalement par interféron ou acétate de glatiramère. À l'inclusion, le nombre moyen de poussées au cours de l'année précédente était de 1,3 et 45 % des patients présentaient au moins une lésion rehaussée après injection de Gd (moyenne 1,7).

Les résultats des études SUNBEAM et RADIANCE sont présentés dans le tableau 3. L'efficacité a été démontrée pour ozanimod 0,92 mg, avec un effet de la dose observé pour les critères d'évaluation de l'étude présentés dans le tableau 3. La démonstration de l'efficacité pour la dose de 0,46 mg a été moins robuste, car il n'a pas été observé avec cette dose d'effet significatif pour le critère d'évaluation principal de l'étude RADIANCE lorsque la stratégie de modèle de loi binomiale négative a été préférée.

Tableau 3 : Résultats des principaux critères cliniques et IRM chez les patients atteints de SEP dans l'étude 1, SUNBEAM, et dans l'étude 2, RADIANCE

Critère d'évaluation	SUNBEAM (≥ 1 an)*		RADIANCE (2 ans)	
	Ozanimod 0,92 mg (n = 447) %	IFN β-1a IM 30 mcg (n = 448) %	Ozanimod 0,92 mg (n= 433) %	IFN β-1a IM 30 mcg (n = 441) %
Critères cliniques				
Taux Annualisé de Poussées (critère d'évaluation principal)	0,181	0,350	0,172	0,276
Réduction relative	48 % (p < 0,0001)		38 % (p < 0,0001)	
Pourcentage de patients sans poussée**	78 % (p = 0,0002) ¹	66 %	76 % (p = 0,0012) ¹	64 %
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée au 3 ^e mois ^{†2}	7,6 % ozanimod <i>versus</i> 7,8 % IFN β-1a IM			
Risque relatif (IC à 95 %)	0,95 (0,679 ; 1,330)			
Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée au 6 ^e mois ^{†#}	5,8 % ozanimod <i>versus</i> 4,0 % IFN β-1a IM			
Risque relatif (IC à 95 %)	1,413 (0,922 ; 2,165)			
Critères IRM				
Nombre moyen de lésions nouvelles ou élargies en T2 à l'IRM ³	1,465	2,836	1,835	3,183
Réduction relative	48 % (p < 0,0001)		42 % (p < 0,0001)	
Nombre moyen de lésions rehaussées après injection de Gd en T1 ⁴	0,160	0,433	0,176	0,373
Réduction relative	63 % (p < 0,0001)		53 % (p = 0,0006)	

* La durée moyenne était de 13,6 mois.

** Valeur p nominale pour les critères d'évaluation non inclus dans les tests hiérarchisés et sans ajustement pour multiplicité.

† Progression du handicap définie comme une augmentation d'un point du score EDSS confirmée 3 mois ou 6 mois plus tard.

Dans une analyse *post hoc* de la progression du handicap confirmée au 6^e mois incluant les données de l'étude d'extension en ouvert (étude 3), le RR (IC à 95 %) était de 1,040 (0,730 ; 1,482).

¹ Test du log-rank.

² Analyse combinée des études 1 et 2 planifiée prospectivement.

³ Sur 12 mois pour l'étude 1 et sur 24 mois pour l'étude 2.

⁴ Au 12^e mois pour l'étude 1 et au 24^e mois pour l'étude 2.

Dans les études SUNBEAM et RADIANCE, le traitement par l'ozanimod 0,92 mg a entraîné des réductions de la variation relative moyenne du volume cérébral normalisé par rapport à l'IFN beta-1a IM (-0,41% *versus* -0,61% et -0,71% *versus* -0,94% respectivement, valeur p nominale < 0,0001 dans les deux études).

Ces études ont inclus des patients naïfs de traitement de fond et des patients préalablement traités par un traitement de fond présentant une maladie active définie par des paramètres clinique ou d'imagerie. L'analyse *post hoc* 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 de l'ozanimod sur les critères cliniques et les critères IRM était cohérente avec celle observée dans la population globale de l'étude.

Données à long terme :

Les patients qui avaient terminé les études de phase III SUNBEAM et RADIANCE pouvaient entrer dans une étude d'extension en ouvert (étude 3, DAYBREAK). Chez les 751 patients randomisés initialement pour recevoir l'ozanimod 0,92 mg et traités pendant une durée allant jusqu'à 3 ans, le TAP (ajusté) était de 0,124 après la 2^e année de traitement.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'ozanimod dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de la SEP (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez l'homme, l'ozanimod est fortement métabolisé, avec formation de différents métabolites actifs en circulation, dont deux métabolites actifs majeurs, CC112273 et CC1084037, ayant une activité et une sélectivité pour les récepteurs S1P₁ et S1P₅ similaires à celles de la molécule mère. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) de l'ozanimod, de CC112273 et de CC1084037 augmentent de façon proportionnelle dans l'intervalle de doses de l'ozanimod allant de 0,46 mg à 0,92 mg (0,5 à 1 fois la dose recommandée). Après administration de doses répétées, environ 94 % de l'exposition totale à la substance active en circulation sont représentés par l'ozanimod (6 %), par CC112273 (73 %) et par CC1084037 (15 %). À la dose de 0,92 mg par voie orale chez des patients atteints de SEP-RR, les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC_{0-24h} à l'état d'équilibre étaient respectivement de 231,6 pg/ml (coefficient de variation [CV] : 37,2 %) et 4 223 pg*h/ml (CV : 37,7 %) pour l'ozanimod et de 6 378 pg/ml (CV : 48,4 %) et 13 2861 pg*h/ml (CV : 45,6 %) pour CC112273. La C_{max} et l'ASC_{0-24h} de CC1084037 représentent environ 20 % de celles de CC112273. Les facteurs affectant CC112273 s'appliquent à CC1084037 en raison de l'interconversion entre ces métabolites.

Absorption

Le T_{max} de l'ozanimod est d'environ 6 à 8 heures. Le T_{max} de CC112273 est d'environ 10 heures. L'administration d'ozanimod avec un repas hypercalorique à haute teneur en lipides n'a pas eu d'effet sur l'exposition à l'ozanimod (C_{max} et ASC). Par conséquent, l'ozanimod peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Distribution

Le volume apparent de distribution (V_z/F) moyen de l'ozanimod est de 5 590 litres (CV : 27 %), ce qui indique une distribution tissulaire importante. La liaison de l'ozanimod aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 98,2 %. La liaison de CC112273 et CC1084037 aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 99,8 % et 99,3 % respectivement.

Biotransformation

L'ozanimod est fortement métabolisé par de nombreuses voies métaboliques incluant l'aldéhyde déshydrogénase et l'alcool déshydrogénase (ALDH/ADH), les isoenzymes 3A4 et 1A1 du cytochrome P450 (CYP) et la microflore intestinale, et aucun système enzymatique unique n'a de rôle prédominant sur le métabolisme global. Après administration de doses répétées, les ASC des deux métabolites actifs majeurs CC112273 et CC1084037 sont supérieures de respectivement 13 fois et 2,5 fois à l'ASC de l'ozanimod. Des études *in vitro* ont montré que la monoamine oxydase B (MAO-B) est responsable de la formation de CC112273 (par formation d'un métabolite actif mineur intermédiaire, RP101075) tandis que le CYP2C8 et des oxydoréductases sont impliqués dans le

métabolisme de CC112273. CC1084037 est formé directement à partir de CC112273 et subit une transformation métabolique réversible en CC112273. L'interconversion entre ces deux métabolites actifs est catalysée par des carbonyl réductases (CBR), les aldo-kéto réductases (AKR) 1C1/1C2 et/ou la 3 β - et la 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase (HSD).

Élimination

La clairance orale apparente moyenne de l'ozanimod est d'environ 192 l/h (CV : 37 %). La demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) moyenne de l'ozanimod est d'environ 21 heures (CV : 15 %). La concentration d'ozanimod à l'état d'équilibre est atteinte en 7 jours, avec un rapport d'accumulation estimé de 2 après administration de doses orales répétées de 0,92 mg une fois par jour.

Selon le modèle, la demi-vie effective ($t_{1/2}$) moyenne de CC112273 est d'environ 11 jours (CV : 104 %) chez les patients atteints de SEP-RR, avec un temps moyen jusqu'à l'état d'équilibre d'environ 45 jours (CV : 45 %) et un rapport d'accumulation d'environ 16 (CV : 101 %), ce qui indique la prédominance de CC112273 sur l'ozanimod. Les concentrations plasmatiques de CC112273 et de son métabolite interconvertible direct CC1084037 diminuent en parallèle pendant la phase terminale, ce qui entraîne un $t_{1/2}$ similaire pour les deux métabolites. Le temps pour atteindre l'état d'équilibre et le rapport d'accumulation devraient être comparables pour CC1084037 et CC112273.

Après administration d'une dose orale unique de 0,92 mg de [14 C]-ozanimod, environ 26 % et 37 % de la radioactivité ont été récupérés dans les urines et les fèces respectivement et représentaient principalement des métabolites inactifs. Les concentrations d'ozanimod, de CC112273 et de CC1084037 dans les urines étaient négligeables, ce qui indique que la clairance rénale n'est pas une voie d'élimination importante de l'ozanimod et de ces deux métabolites.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Insuffisance rénale

Dans une étude dédiée à l'insuffisance rénale, après administration d'une dose orale unique de 0,23 mg de Zeposia, les expositions (ASC_{last}) à l'ozanimod et à CC112273 étaient plus élevées d'environ 27 % et plus faibles d'environ 23 % respectivement chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (n = 8) que chez les patients ayant une fonction rénale normale (n = 8). Selon les résultats de cette étude, l'insuffisance rénale n'a pas d'effets cliniquement importants sur la pharmacocinétique de l'ozanimod ou de CC112273. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Dans une étude dédiée à l'insuffisance hépatique, après administration d'une dose orale unique de 0,23 mg de Zeposia, les expositions (ASC_{last}) à l'ozanimod et à CC112273 étaient plus faibles d'environ 11 % et 31 % respectivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh, n = 8) que chez les patients ayant une fonction hépatique normale (n = 7). Les expositions (ASC_{last}) à l'ozanimod et à CC112273 étaient plus élevées d'environ 27 % et plus faibles d'environ 33 % respectivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh, n = 8) que chez les patients ayant une fonction hépatique normale (n = 8). Ces différences n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. La pharmacocinétique de l'ozanimod n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh). L'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Sujets âgés

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques de l'ozanimod chez les patients âgés de 55 ans et plus.

Population pédiatrique

Il n'existe pas de données concernant l'administration d'ozanimod chez les enfants ou les adolescents (âgés de moins de 18 ans).

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études de toxicologie en administration répétée effectuées chez la souris (d'une durée allant jusqu'à 4 semaines), le rat (d'une durée allant jusqu'à 26 semaines) et le singe (d'une durée allant jusqu'à 39 semaines), l'ozanimod a eu des effets notables sur le système lymphoïde (lymphopénie, atrophie des organes lymphoïdes et diminution de la réponse immunitaire) et a entraîné une augmentation du poids des poumons et de l'incidence d'infiltrats alvéolaires composés de cellules mononucléées, ce qui est cohérent avec son activité principale sur les récepteurs S1P₁ (voir rubrique 5.1). Dans les études de toxicité chronique, aux doses sans effet indésirable observé, les niveaux d'exposition systémique aux principaux métabolites actifs et persistants formés chez l'homme de façon disproportionnée, CC112273 et CC1084037 (voir rubrique 5.2), voire à la substance active totale chez l'homme (ozanimod combinés aux métabolites mentionnés), étaient inférieurs à ceux attendus chez les patients à la dose clinique maximale de 0,92 mg d'ozanimod.

Génotoxicité et carcinogénicité

L'ozanimod et ses principaux métabolites actifs humains ne présentent pas de potentiel génotoxique *in vitro* et *in vivo*.

La carcinogénicité de l'ozanimod a été évaluée dans le bioessai de 6 mois chez la souris Tg.rasH2 et dans le bioessai de deux ans chez le rat. Dans le bioessai de deux ans chez le rat, il n'a été observé de tumeurs liées au traitement à aucune des doses d'ozanimod. Cependant, l'exposition aux métabolites à la dose la plus élevée testée représentait 62 % de l'exposition chez l'homme pour CC112273 et 18 % de l'exposition chez l'homme pour CC1084037 à la dose clinique maximale d'ozanimod de 0,92 mg.

Dans l'étude de 6 mois chez la souris Tg.rasH2, il a été observé une augmentation dose-dépendante et statistiquement significative de l'incidence d'hémangiosarcomes. À la dose faible (8 mg/kg/jour), l'augmentation de l'incidence d'hémangiosarcomes était statistiquement significative chez les mâles et elle était statistiquement significative chez les mâles et les femelles aux doses intermédiaire et élevée (25 mg/kg/jour et 80 mg/kg/jour) par rapport aux animaux témoins. Contrairement au rat et à l'homme, l'agonisme pour les récepteurs S1P₁ chez la souris entraîne la synthèse maintenue du facteur de croissance placentaire de type 2 (PlGF2) et par conséquent, des mitoses persistantes des cellules de l'endothélium vasculaire, ce qui peut provoquer les hémangiosarcomes spécifiques à l'espèce observés avec les agonistes des récepteurs S1P₁. Par conséquent, il est possible que les hémangiosarcomes liés à l'agonisme pour les récepteurs S1P₁ chez la souris soient spécifiques à l'espèce et ne soient pas prédictifs d'un risque chez l'homme.

Il n'a été observé d'autres types de tumeurs liées au traitement à aucune des doses dans l'étude chez la souris Tg.rasH2. À la dose la plus faible testée, les expositions chez la souris Tg.rasH2 aux deux principaux métabolites actifs humains formés de façon disproportionnée étaient plus élevées de respectivement 2,95 fois pour CC112273 et 1,4 fois pour CC1084037 par rapport à l'exposition chez l'homme à la dose clinique maximale d'ozanimod de 0,92 mg.

Toxicité sur la reproduction

L'ozanimod n'a pas eu d'effet sur la fertilité mâle et femelle à des niveaux d'exposition allant jusqu'à environ 150 fois l'exposition systémique à la substance active totale (ozanimod et métabolites CC112273 et CC1084037 combinés) à la dose clinique maximale de 0,92 mg d'ozanimod.

L'administration de l'ozanimod chez les mères a eu des effets délétères sur le développement embryonnaire et fœtal, avec une marge de sécurité faible chez le rat et sans marge de sécurité chez le lapin sur la base de la comparaison de l'exposition systémique à la substance active totale, qui ont entraîné une embryolétalité et une tératogénicité (œdème généralisé/anasarque et ectopies testiculaires chez le rat et position anormale des vertèbres caudales et malformations des gros vaisseaux chez le

lapin). Les anomalies vasculaires observées chez le rat et le lapin sont cohérentes avec l'action pharmacologique attendue sur les récepteurs $5HT_{1A}$.

L'administration de l'ozanimod à des doses entraînant des niveaux d'exposition représentant jusqu'à 5,6 fois à la substance active totale à la dose clinique maximale de 0,92 mg d'ozanimod n'a pas eu d'effet sur le développement pré- et post-natal. Chez la rate, l'ozanimod et ses métabolites étaient excrétés dans le lait.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Zeposia 0,23 mg et 0,46 mg gélules

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer rouge (E172).

Zeposia 0,92 mg gélules

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172).

Encre d'impression

Gomme-laque (E904)
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol (E1520)
Solution concentrée d'ammoniaque (E527)
Hydroxyde de potassium (E525)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en chlorure de polyvinyle (PVC)/polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE)/aluminium.

Pack d'initiation du traitement : Zeposia 0,23 mg et 0,46 mg

Boîte de 7 gélules (4 gélules de 0,23 mg, 3 gélules de 0,46 mg).

Boîte de traitement d'entretien : Zeposia 0,92 mg

Boîte de 28 ou 98 gélules.

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

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

Pack d'initiation du traitement - Zeposia 0,23 mg/0,46 mg gélules

EU/1/20/1442/001 (boîte de 7 gélules)

Boîte de traitement d'entretien - Zeposia 0,92 mg gélules

EU/1/20/1442/002 (boîte de 28 gélules)

EU/1/20/1442/003 (boîte de 98 gélules)

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

Date de première autorisation : 20 mai 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE 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 (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Pays-Bas

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 Zeposia® 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 Zeposia est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire Zeposia 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) ;

- 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 :

- Escalade de dose lors de l'initiation du traitement
 - Initier le traitement à la dose de 0,23 mg une fois par jour les jours 1 à 4, puis augmenter la dose à 0,46 mg une fois par jour les jours 5 à 7. 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 jour 8.
- Ré-initiation du traitement après une interruption
 - Le même schéma d'escalade de dose présenté ci-dessus est recommandé 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 jour 15 et le jour 28 de traitement ;
 - plus de 14 jours consécutifs après le jour 28 de traitement.
- En cas d'interruption du traitement d'une durée plus courte que celles indiquées ci-dessus, le traitement doit être poursuivi avec la prochaine dose planifiée.
- Obligations de surveillance lors de l'initiation du traitement :
 - Avant l'administration de la première dose*
 - Un électrocardiogramme (ECG) initial doit être réalisé avant l'administration de la première dose de Zeposia.
 - Des résultats récents du bilan hépatique (réalisé au cours des 6 derniers mois) en termes de taux de transaminases et de bilirubine doivent être pris en compte.
 - Des résultats récents de la numération-formule sanguine (réalisée dans les 6 mois précédant l'arrêt du traitement antérieur de la SEP ou après l'arrêt du traitement) incluant le taux de lymphocytes doivent être pris en compte.
 - Un bilan ophtalmologique doit être réalisé avant le début du traitement par Zeposia chez les patients diabétiques et chez les patients présentant une uvéite ou ayant des antécédents de maladie rétinienne.
 - Les femmes en âge de procréer doivent avoir un résultat négatif confirmé du test de grossesse avant le début du traitement par Zeposia.
 - Jusqu'à 6 heures après l'administration de la première dose pour les patients nécessitant une observation après l'administration de la première dose*
 - Chez les patients présentant certaines affections cardiaques préexistantes (fréquence cardiaque au repos < 55 bpm, bloc AV du deuxième degré [de type Mobitz I] ou antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque).
 - Les patients doivent être surveillés pendant les 6 heures suivant l'administration de la première dose de Zeposia avec des mesures de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle toutes les heures afin que des signes et symptômes de bradycardie symptomatique puissent être détectés.
 - Un ECG doit être réalisé avant la période d'observation de 6 heures et à la fin de cette période.
 - Une surveillance plus longue peut être nécessaire chez les patients :
 - qui ont une fréquence cardiaque inférieure à 45 bpm ;
 - dont la fréquence cardiaque est la valeur post-dose la plus faible, ce qui peut indiquer que la diminution maximale de la FC n'a pas encore eu lieu ;
 - qui présentent des signes d'un nouveau bloc AV de deuxième degré ou plus sur l'ECG réalisé 6 heures après l'administration de la dose ;
 - qui ont un intervalle QTc \geq 500 ms.

- Lors de l'initiation du traitement par Zeposia 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) ;

Un cardiologue doit être consulté 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.
- La prudence s'impose en cas d'initiation du traitement par Zeposia chez les patients recevant des médicaments ayant un effet bradycardisant connu.
- Zeposia est contre-indiqué dans les cas suivants :
 - État d'immunodéficience prédisposant à des infections opportunistes systémiques.
 - Infections sévères actives, infections chroniques actives telles qu'hépatites et 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 classes III/IV de la New York Heart Association (NYHA).
 - Antécédents ou présence de bloc auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième degré de type II, de bloc AV du troisième degré ou de maladie du sinus, sauf si le patient est porteur d'un stimulateur cardiaque fonctionnel.
 - Pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.
 - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- 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 (NFS réalisée dans les 6 mois précédant l'arrêt du traitement antérieur ou après l'arrêt du traitement) et contrôlé régulièrement pendant le traitement. Le traitement doit être interrompu en cas de taux de lymphocytes < $0,2 \times 10^9/l$ confirmé et la reprise du traitement pourra être envisagée si la valeur atteint > $0,5 \times 10^9/l$.
- Zeposia a un effet immunosuppresseur qui prédispose les patients au risque d'infection, y compris d'infections opportunistes, et qui peut augmenter le risque de développement de cancers, y compris de cancers cutanés. Les patients doivent être étroitement surveillés, en particulier ceux qui présentent des maladies concomitantes ou des facteurs connus tels qu'un traitement immunosuppresseur antérieur. Si ce risque est suspecté, le médecin doit envisager l'arrêt du traitement au cas par cas.
 - Chez les patients présentant une infection active, l'initiation du traitement par l'ozanimod doit être différée jusqu'à la résolution de l'infection. L'interruption du traitement pendant une infection grave doit être envisagée. Les médicaments anticancéreux, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs non stéroïdiens ne doivent pas être administrés de façon concomitante en raison du risque d'effets additionnels sur le système immunitaire.
 - Il est recommandé d'être vigilant à l'apparition de carcinomes basocellulaires et d'autres tumeurs cutanées. Les patients doivent être mis en garde contre l'exposition au soleil sans protection. Ils ne doivent pas recevoir de façon concomitante une photothérapie UVB ou une PUVA-thérapie (photochimiothérapie).

- Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement à leur médecin les signes et symptômes d'infection pendant le traitement par Zeposia et jusqu'à trois mois après l'arrêt du traitement.
 - Un bilan diagnostique doit être réalisé 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.
 - Les prescripteurs doivent être vigilants aux symptômes cliniques, incluant des symptômes neurologiques ou psychiatriques inattendus, ou aux observations à l'IRM évocateurs d'une LEMP. En cas de suspicion de LEMP, un examen clinique et neurologique complet (avec éventuellement une IRM) doit être réalisé et le traitement par Zeposia 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 Zeposia doit être arrêté.
 - L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée pendant le traitement par Zeposia et pendant trois mois après l'arrêt du traitement. La sérologie virus varicelle-zona (VZV) doit être contrôlée chez les patients n'ayant pas d'antécédents de varicelle confirmée par un professionnel de santé ou 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.
- Zeposia est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.
 - Un résultat négatif du test de grossesse doit être confirmé avant le début du traitement chez les femmes en âge de procréer. Le test doit être répété à intervalles appropriés.
 - Avant l'initiation du traitement, les femmes en âge de procréer doivent recevoir des informations sur les risques de Zeposia pour le fœtus, à l'aide de la carte de rappel spécifique à la grossesse destinée aux patientes.
 - Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Zeposia et pendant au moins trois mois après l'arrêt du traitement.
 - Les patientes doivent arrêter le traitement par Zeposia trois mois avant de planifier une grossesse.
 - Les patientes doivent éviter une grossesse pendant le traitement. En cas de grossesse survenant pendant le traitement, le traitement par Zeposia doit être arrêté. Un avis médical à propos du risque d'effets nocifs sur le fœtus associé au traitement par Zeposia doit être donné et des échographies doivent être réalisées.
 - 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.
- La fonction hépatique (taux de transaminases et de bilirubine) doit être contrôlée les mois 1, 3, 6, 9 et 12 suivant le début du traitement par Zeposia et à intervalles réguliers par la suite.
- La pression artérielle doit être contrôlée à intervalles réguliers pendant le traitement par Zeposia.
- 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 l'ozanimod doit être arrêté. Chez les patients diabétiques et chez les patients présentant une uvéite ou ayant des antécédents de maladie rétinienne, un examen ophtalmologique doit être réalisé avant l'initiation du traitement par l'ozanimod, avec des examens de contrôle pendant le traitement.
- Les prescripteurs doivent remettre aux patients/aidants le guide pour les patients/aidants et la carte de rappel spécifique à la grossesse destinée aux patientes.

Guide pour les patients/aidants

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

- Informations sur ce qu'est Zeposia et sur la façon dont le médicament agit.
- Informations sur 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.
- Importance de la déclaration des effets indésirables.
- Un ECG initial doit être réalisé avant l’administration de la première dose de Zeposia.
- Zeposia ne doit pas être utilisé si vous avez présenté un infarctus du myocarde, une angine de poitrine (« angor »), un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un mini-AVC (accident ischémique transitoire [AIT]) ou certaines formes d’insuffisance cardiaque sévère au cours des 6 derniers mois ou si vous présentez certains types d’anomalies ou d’irrégularités du rythme cardiaque (arythmies) – votre médecin contrôlera votre fonction cardiaque avant que vous commenciez le traitement. Des précautions s’imposent en cas d’utilisation concomitante de médicaments qui ralentissent le rythme cardiaque. Par conséquent, les patients doivent signaler à tout médecin qu’ils consultent qu’ils sont traités par Zeposia.
- Chez les patients présentant certaines affections cardiaques, la fréquence cardiaque doit être surveillée pendant au moins 6 heures après l’administration de la première dose de Zeposia avec des mesures de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle toutes les heures. Un ECG doit également être réalisé avant et après la période d’observation de 6 heures chez ces patients.
- Les patients doivent signaler immédiatement les symptômes évocateurs d’une bradycardie (tels qu’étourdissements, vertiges, nausées ou palpitations) après l’administration de la première dose de Zeposia.
- Les patients doivent informer leur médecin en cas d’interruption du traitement, car il pourra être nécessaire de répéter le schéma d’escalade de dose initial, en fonction de la durée de l’interruption et du délai depuis l’initiation du traitement par Zeposia.
- Les patients doivent signaler à leur médecin tous les signes/symptômes neurologiques ou psychiatriques (tels qu’apparition subite de céphalées sévères, confusion, crises convulsives et modifications de la vision) ou toute accélération de la détérioration neurologique.
- Une vaccination contre le virus varicelle-zona un mois avant le début du traitement par Zeposia est recommandée si le patient n’est pas immunisé et souhaite être protégé contre le virus.
- Les signes et symptômes d’infection doivent être signalés immédiatement au médecin pendant le traitement par Zeposia et jusqu’à 3 mois après l’arrêt du traitement.
- Tous les symptômes de troubles visuels doivent être signalés immédiatement au médecin pendant le traitement par Zeposia et jusqu’à 3 mois après l’arrêt du traitement.
- Zeposia 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 à propos des risques graves pour le fœtus ;
 - avoir un test de grossesse négatif avant le début du traitement par Zeposia. Le test doit être répété à intervalles appropriés ;
 - être informées de la nécessité d’utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Zeposia et pendant au moins trois mois après l’arrêt du traitement ;
 - être informées 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 ;
 - signaler immédiatement au médecin toute grossesse (planifiée ou non) survenant pendant le traitement par Zeposia et jusqu’à trois mois après l’arrêt du traitement. Des échographies doivent être proposées si nécessaire.
- Un bilan hépatique doit être réalisé avant l’initiation du traitement ; la fonction hépatique doit être contrôlée les mois 1, 3, 6, 9 et 12 suivant le début du traitement par Zeposia et à intervalles réguliers par la suite.
- La pression artérielle doit être contrôlée à intervalles réguliers pendant le traitement par Zeposia.
- Zeposia peut augmenter le risque de cancer cutané. Les patients doivent limiter leur exposition au soleil et aux rayons ultraviolets (UV) en portant des vêtements protecteurs et en appliquant un écran solaire habituel (à indice de protection élevé).

Carte-patiente spécifique à la grossesse.

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

- Zeposia est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n’utilisant pas de contraception efficace.

- Le médecin donnera des conseils avant l'initiation du traitement et régulièrement ensuite à propos du risque tératogène de Zeposia et des mesures nécessaires pour réduire ce risque.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Zeposia et pendant trois mois après l'arrêt du traitement.
- Un test de grossesse doit être réalisé avant l'initiation du traitement et le résultat négatif doit être vérifié par le médecin. Le test doit être répété à intervalles appropriés.
- En cas de grossesse survenant pendant le traitement, le traitement par Zeposia doit être arrêté. Un avis médical à propos du risque d'effets délétères sur le fœtus associé au traitement doit être donné et des échographies doivent être réalisées.
- Les patientes doivent arrêter le traitement par Zeposia trois mois avant de planifier une grossesse.
- 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.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Pack d'initiation du traitement contenant une semaine de traitement

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zeposia 0,23 mg gélules
Zeposia 0,46 mg gélules
ozanimod

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

Chaque gélule de 0,23 mg contient 0,23 mg d'ozanimod (sous forme de chlorhydrate).
Chaque gélule de 0,46 mg contient 0,46 mg d'ozanimod (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Pack d'initiation du traitement
Chaque boîte de 7 gélules pour 1 semaine de traitement contient :
4 gélules de 0,23 mg
3 gélules de 0,46 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Semaine 1
Jour 1 à jour 7
Voir la boîte pour connaître la dose quotidienne.

Code QR à insérer

www.zeposia-eu-pil.com

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

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

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

Sans Objet

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

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

EU/1/20/1442/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans Objet

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Zeposia 0,23 mg
Zeposia 0,46 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 MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

Plaquette du pack d'initiation du traitement

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zeposia 0,23 mg gélules
Zeposia 0,46 mg gélules
ozanimod

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

Bristol-Myers Squibb

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zeposia 0,92 mg gélules
ozanimod

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

Chaque gélule de 0,92 mg contient 0,92 mg d'ozanimod (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 gélules
98 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

Code QR à insérer
www.zeposia-eu-pil.com

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

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

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

Sans Objet

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

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

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

EU/1/20/1442/002 (boîte de 28 gélules)
EU/1/20/1442/003 (boîte de 98 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans Objet

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Zeposia 0,92 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 MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zeposia 0,92 mg gélules
ozanimod

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

Bristol-Myers Squibb

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Zeposia 0,23 mg gélules

Zeposia 0,46 mg gélules

Zeposia 0,92 mg gélules

ozanimod

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

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

Qu'est-ce que Zeposia ?

Zeposia contient la substance active ozanimod qui appartient à un groupe de médicaments qui peuvent diminuer le nombre de globules blancs (lymphocytes) qui circulent librement dans l'organisme.

Dans quels cas Zeposia est-il utilisé ?

Zeposia est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR).

Qu'est-ce que la sclérose en plaques ?

- La sclérose en plaques (SEP) est une maladie dans laquelle le système immunitaire (les défenses de l'organisme, incluant les globules blancs) attaque à tort la gaine protectrice qui entoure les nerfs dans le cerveau et la moelle épinière. Cela empêche les nerfs de fonctionner correctement et peut entraîner des symptômes tels que : engourdissement, difficultés pour marcher et troubles de la vision et de l'équilibre.
- Dans la sclérose en plaques récurrente-rémittente, les épisodes d'attaque des cellules nerveuses sont suivis de périodes de rémission. Les symptômes peuvent disparaître pendant les périodes de rémission, mais certains troubles peuvent persister.

Comment agit Zeposia ?

Zeposia contribue à protéger l'organisme des attaques contre les nerfs en empêchant les lymphocytes d'atteindre le cerveau et la moelle épinière où ils pourraient provoquer une inflammation et une atteinte de la gaine qui protège les nerfs.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Zeposia ?

Ne prenez jamais Zeposia

- si vous êtes allergique à ozanimod 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 angine de poitrine (« angor »), un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un mini-AVC (accident ischémique transitoire [AIT]) ou certaines formes d'insuffisance cardiaque sévère au cours des 6 derniers mois ;
- si vous présentez certains types d'anomalies ou d'irrégularités du rythme cardiaque (arythmies) – votre médecin contrôlera le fonctionnement de votre cœur avant que vous commenciez le traitement ;
- si vous avez une infection grave telle qu'une hépatite ou la tuberculose ;
- si vous avez un cancer ;
- si vous présentez des troubles hépatiques sévères ;
- si vous êtes enceinte ou si vous êtes une femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Zeposia :

- si vous avez un rythme cardiaque lent ou si vous prenez ou avez pris récemment des médicaments qui ralentissent le rythme cardiaque (tels que les bêta-bloquants ou les inhibiteurs calciques) ; si vous présentez des troubles respiratoires sévères pendant le sommeil (apnées du sommeil sévères) non traités ;
- si vous présentez des troubles hépatiques (du foie) ;
- si vous avez une infection ;
- si vous avez un taux faible d'un type de globules blancs appelés lymphocytes ;
- si vous n'avez pas eu la varicelle ou si vous ne savez pas avec certitude si vous l'avez eue ;
- si vous avez reçu récemment une vaccination ou si une vaccination est prévue ;
- si vous ou d'autres personnes remarquez une aggravation de vos symptômes de la SEP ainsi que tout symptôme nouveau ou inhabituel. Cela pourrait être dû à une infection rare du cerveau appelée « leucoencéphalopathie multifocale progressive » (LEMP) ;
- si vous avez déjà présenté des troubles visuels ou d'autres symptômes d'accumulation de liquide dans la zone centrale de la rétine appelée la macula (une affection appelée œdème maculaire) ;
- si vous présentez une inflammation de l'œil (uvéïte) ;
- si vous êtes diabétique (le diabète pouvant provoquer une atteinte oculaire) ;
- si vous présentez une maladie pulmonaire sévère (fibrose pulmonaire ou broncho-pneumopathie chronique obstructive).

Avant que vous commenciez à prendre Zeposia, votre médecin contrôlera le fonctionnement de votre cœur en réalisant un électrocardiogramme (ECG).

Si vous présentez certaines affections cardiaques, votre médecin vous surveillera pendant au moins 6 heures après la prise de votre première dose.

Zeposia pouvant entraîner une augmentation de la pression artérielle, votre médecin pourra décider de contrôler régulièrement votre pression artérielle.

Pendant le traitement par Zeposia (et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement), vous pourrez être davantage prédisposé(e) aux infections. Une infection déjà présente pourrait s'aggraver.

Adressez-vous à votre médecin si vous développez une infection.

Zeposia pouvant augmenter le risque de cancer cutané, vous devez limiter votre exposition au soleil et aux rayons ultraviolets (UV) en portant des vêtements protecteurs et en appliquant un écran solaire habituel (à indice de protection élevé).

En cas d'apparition de maux de tête intenses, d'un état confusionnel ou de crises convulsives et d'une perte de vision pendant le traitement par Zeposia, contactez immédiatement votre médecin. Ces symptômes pourraient être causés par une maladie appelée « syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible » (SEPR).

Femmes en âge de procréer

S'il est pris pendant la grossesse, Zeposia peut avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître. Avant le début du traitement par Zeposia, votre médecin vous expliquera les risques et vous demandera d'effectuer un test de grossesse afin de vérifier que vous n'êtes pas enceinte. Il vous remettra une carte expliquant pourquoi vous ne devez pas être enceinte pendant le traitement par Zeposia. Cette carte explique également ce que vous devez faire pour éviter une grossesse pendant le traitement par Zeposia. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant trois mois après l'arrêt du traitement (voir la rubrique « *Grossesse et allaitement* »).

Si l'un de ces cas vous concerne, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Zeposia.

Aggravation de la SEP après l'arrêt du traitement par Zeposia

Informez immédiatement votre médecin si vous pensez que votre SEP s'aggrave après l'arrêt du traitement par Zeposia (voir « Si vous arrêtez de prendre Zeposia » à la rubrique 3).

Enfants et adolescents

Zeposia ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans, car il n'a pas été étudié chez les enfants et adolescents.

Autres médicaments et Zeposia

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, car Zeposia peut modifier la façon dont certains autres médicaments agissent. De même, certains autres médicaments peuvent modifier la façon dont Zeposia agit.

En particulier, informez votre médecin ou pharmacien avant de prendre Zeposia si vous prenez ou avez récemment pris l'un des médicaments suivants :

- des médicaments qui affaiblissent ou modulent le système immunitaire (par exemple ciclosporine et eltrombopag), y compris d'autres médicaments utilisés dans le traitement de la SEP tels qu'alemtuzumab, interféron bêta, diméthylfumarate, acétate de glatiramère, mitoxantrone, natalizumab ou tériflunomide ;
- gemfibrozil, utilisé pour diminuer les taux de lipides ou de cholestérol dans le sang ;
- clopidogrel, un médicament utilisé pour empêcher la formation de caillots sanguins ;
- rifampicine, un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose et d'autres infections graves ;
- des médicaments appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase utilisés pour traiter la dépression (par exemple phénelzine) ou la maladie de Parkinson (par exemple sélégiline) ;
- des médicaments qui ralentissent le rythme cardiaque (tels que les bêta-bloquants ou les inhibiteurs calciques) ;
- certains types de vaccins. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée pendant le traitement et pendant trois mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse 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

Vous ne devez pas utiliser Zeposia pendant la grossesse, si vous planifiez une grossesse ou si vous êtes une femme en âge de procréer et que vous n'utilisez pas de contraception efficace. Si Zeposia est

utilisé pendant la grossesse, il existe un risque d'effets nocifs sur l'enfant à naître. Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin vous informera de ce risque avant que vous commenciez le traitement par Zeposia et vous demandera d'effectuer un test de grossesse afin de vérifier que vous n'êtes pas enceinte. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Zeposia et pendant trois mois après l'arrêt du traitement. Demandez à votre médecin de vous expliquer quelles sont les méthodes de contraception fiables.

Votre médecin vous remettra une carte expliquant pourquoi vous devez éviter une grossesse pendant le traitement par Zeposia.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement par Zeposia, vous devez le signaler immédiatement à votre médecin. Celui-ci pourra décider d'arrêter le traitement (voir « *Si vous arrêtez de prendre Zeposia* » à la rubrique 3). Une surveillance prénatale spécialisée sera réalisée.

Allaitement

- Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Zeposia. Zeposia peut passer dans le lait maternel et il existe un risque d'effets indésirables graves pour l'enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

3. Comment prendre Zeposia ?

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.

Posologie

Lorsque vous commencerez le traitement par Zeposia, vous devez prendre une dose faible qui sera augmentée progressivement afin de diminuer tout effet de ralentissement de votre rythme cardiaque.

- Vous recevrez un « pack d'initiation du traitement », destiné à vous aider à commencer le traitement de cette façon. Il contient :
 - 4 gélules de couleur gris clair contenant 0,23 mg d'ozanimod. Vous prendrez une de ces gélules les jours 1, 2, 3 et 4 du traitement ;
 - 3 gélules de couleur gris clair et orange contenant 0,46 mg d'ozanimod. Vous prendrez une de ces gélules les jours 5, 6 et 7.
- À partir du jour 8, lorsque vous aurez terminé le pack d'initiation du traitement, vous passerez à une « boîte de traitement d'entretien » contenant des gélules de couleur orange contenant chacune la dose recommandée de 0,92 mg d'ozanimod. Vous poursuivrez votre traitement régulier en prenant une gélule de 0,92 mg chaque jour.

Comment prendre Zeposia ?

- Zeposia est administré par voie orale.
- La gélule doit être avalée entière.
- Vous pouvez prendre la gélule au cours ou en dehors des repas.

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

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

Si vous oubliez de prendre Zeposia

- Si vous avez oublié de prendre une dose de Zeposia, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Cependant, si vous avez oublié de la prendre pendant une journée entière, ne prenez pas la dose oubliée et prenez ensuite la dose suivante au moment habituel.
- Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

- Si vous oubliez de prendre une ou plusieurs doses pendant les 14 premiers jours de traitement par Zeposia, contactez votre médecin pour savoir comment vous devez recommencer votre traitement.

Si vous arrêtez de prendre Zeposia

- N'arrêtez pas de prendre Zeposia sans en parler d'abord à votre médecin.
- Contactez votre médecin pour savoir comment vous devez recommencer votre traitement si vous avez arrêté de prendre Zeposia :
 - pendant 1 jour ou plus au cours des 14 premiers jours de traitement ;
 - pendant plus de 7 jours consécutifs entre le jour 15 et le jour 28 de traitement ;
 - pendant plus de 14 jours consécutifs après le jour 28 de traitement.

Vous devrez recommencer en utilisant le pack d'initiation du traitement.

Zeposia peut persister dans votre organisme pendant une durée allant jusqu'à trois mois après l'arrêt du traitement. Votre taux de globules blancs (nombre de lymphocytes) peut également rester faible pendant cette période et les effets indésirables décrits dans cette notice peuvent encore survenir (voir « *Quels sont les effets indésirables éventuels ?* » à la rubrique 4).

Informez immédiatement votre médecin si vous pensez que votre SEP s'aggrave après l'arrêt du traitement par Zeposia.

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.

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous remarquez l'un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessous :

- **Fréquents** : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10
 - rythme cardiaque lent ;
 - infection urinaire ;
 - augmentation de la pression artérielle.
- **Peu fréquents** : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100
 - réaction allergique ; les signes peuvent inclure notamment une éruption cutanée.

Autres effets indésirables

Informez votre médecin ou pharmacien si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

- **Très fréquents** : peuvent affecter plus d'1 patient sur 10
 - infections du nez ou des narines, de la cavité nasale, de la bouche, de la gorge (pharynx) ou du tube qui contient les cordes vocales (larynx) causées par des virus ;
 - taux faible d'un type de globules blancs appelés lymphocytes.
- **Fréquents** : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10
 - inflammation de la gorge (pharyngite) ;
 - infection respiratoire (signe d'infection pulmonaire) ;
 - chute de la pression artérielle ;
 - augmentation des taux d'enzymes hépatiques montrée par les analyses de sang (un signe de troubles hépatiques) ou jaunissement de la peau, des muqueuses ou du blanc des yeux (ictère ou « jaunisse ») ;
 - anomalies pulmonaires pouvant provoquer un essoufflement.

- **Peu fréquents** : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100
 - zona ;
 - vision trouble (œdème maculaire).

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 Zeposia ?

- 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 plaquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou a été ouvert.
- 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 Zeposia

- La substance active est l'ozanimod.
 - *Zeposia 0,23 mg gélules*
Chaque gélule contient 0,23 mg d'ozanimod (sous forme de chlorhydrate).
 - *Zeposia 0,46 mg gélules*
Chaque gélule contient 0,46 mg d'ozanimod (sous forme de chlorhydrate).
 - *Zeposia 0,92 mg gélules*
Chaque gélule contient 0,92 mg d'ozanimod (sous forme de chlorhydrate).
- Les autres composants sont :
 - *Contenu de la gélule* :
Cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.
 - *Enveloppe de la gélule* :
 - chaque gélule de 0,23 mg contient : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172) et oxyde de fer rouge (E172).
 - chaque gélule de 0,46 mg contient : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172) et oxyde de fer rouge (E172).
 - chaque gélule de 0,92 mg contient : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer rouge (E172).
 - *Encre d'impression* : oxyde de fer noir (E172), gomme-laque (E904), propylène glycol (E1520), solution concentrée d'ammoniaque (E527), hydroxyde de potassium (E525).

Comment se présente Zeposia et contenu de l’emballage extérieur ?

- La gélule de Zeposia 0,23 mg de 14,3 mm a une coiffe et un corps opaques de couleur gris clair portant l’impression à l’encre noire « OZA » sur la coiffe et « 0.23 mg » sur le corps.
- La gélule de Zeposia 0,46 mg de 14,3 mm a une coiffe opaque de couleur orange et un corps opaque de couleur gris clair et portant l’impression à l’encre noire « OZA » sur la coiffe et « 0.46 mg » sur le corps.
- La gélule de Zeposia 0,92 mg de 14,3 mm a une coiffe et un corps opaques de couleur orange portant l’impression à l’encre noire « OZA » sur la coiffe et « 0.92 mg » sur le corps.

Présentations

- Le pack d’initiation du traitement est une boîte contenant 7 gélules : 4 gélules de 0,23 mg et 3 gélules de 0,46 mg
- La boîte de traitement d’entretien contient 28 gélules de 0,92 mg ou 98 gélules de 0,92 mg.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlande

Fabricant

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d’information

Des informations détaillées et actualisées sur ce médicament sont disponibles en scannant le code QR sur l’emballage extérieur avec un smartphone. Les mêmes informations sont également disponibles à l’adresse suivante : www.zeposia-eu-pil.com.

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