

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zeposia 0,23 mg, gélules
Zeposia 0,46 mg, gélules
Zeposia 0,92 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zeposia 0,23 mg gélules

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

Zeposia 0,46 mg gélules

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

Zeposia 0,92 mg gélules

Chaque gélule contient du chlorhydrate d'ozanimod équivalant 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

Sclérose en plaques

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

Rectocolite hémorragique

Zeposia est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un agent biologique.

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) ou de la rectocolite hémorragique (RCH).

Posologie

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 recommandée est de 0,92 mg d'ozanimod 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 disponibles chez les patients atteints de SEP-RR âgés de plus de 55 ans et chez les patients atteints de RCH âgés de 65 ans et plus sont limitées. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 55 ans. Des précautions s'imposent chez les patients atteints de SEP âgés de plus de 55 ans et chez les patients atteints de RCH âgés de plus de 65 ans en raison des données disponibles limitées et de la possibilité d'un risque accru d'effets indésirables dans cette population, en particulier en cas de traitement au long cours (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh), la dose recommandée après le schéma d'escalade de dose sur 7 jours est de 0,92 mg un jour sur deux (voir rubrique 5.2).

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.

Les gélules peuvent être prises au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- État d'immunodéficience prédisposant à des infections opportunistes systémiques (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 évolutifs.
- 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 électrocardiogramme (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^e heure, avec une diminution moyenne maximale observée à la 5^e heure, la valeur revenant vers la valeur initiale à la 6^e 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'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 des patients est recommandée si à la 6^e heure post-dose :

- la fréquence cardiaque est inférieure à 45 bpm ;
- la valeur de la fréquence cardiaque est celle la plus faible en post-dose, ce qui peut indiquer que la diminution maximale de la FC n'a pas encore eu lieu ;
- il existe des signes d'un nouveau bloc AV de deuxième degré ou plus sur l'ECG réalisé 6 heures après l'administration de la dose ;
- l'intervalle QTc est \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.

Atteinte hépatique

Des augmentations des transaminases, de la gamma-glutamyl transférase (GGT) et de la bilirubine ont été rapportées chez les patients traités par l'ozanimod (voir rubrique 4.8).

Une atteinte hépatique cliniquement significative est survenue chez des patients traités par l'ozanimod après la commercialisation. Des signes d'atteinte hépatique, dont une augmentation des enzymes hépatiques sériques et de la bilirubine totale, ont été observés dès le 10^{ème} jour suivant la première dose. Une atteinte hépatique sévère peut nécessiter une transplantation hépatique (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, y compris le dosage sérique de la bilirubine et des phosphatases alcalines (PAL), 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, ou au moins 3 fois la LSN associée à une augmentation de la bilirubine sérique supérieure à 2 fois la LSN, le traitement par l'ozanimod doit être interrompu et ne doit être repris qu'après la normalisation des taux de transaminases (y compris en cas d'identification d'une autre cause de dysfonctionnement hépatique).

Chez les patients présentant des symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, anorexie inexpliqués ou ictere 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 environ 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 de la RCH 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 non stéroïdiens ou immunomodulateurs antérieurs ou concomitants

Dans les études cliniques menées dans la SEP et la RCH, les patients traités par l'ozanimod ne devaient pas recevoir de façon concomitante de médicaments anticancéreux, immunosuppresseurs non stéroïdiens (par exemple azathioprine et 6-mercaptopurine dans les études menées dans la RCH) ou immunomodulateurs utilisés dans le traitement de la SEP et de la RCH. L'utilisation concomitante de l'ozanimod avec l'un de ces traitements serait susceptible d'augmenter le risque d'immunosuppression et devrait être évitée.

Dans les études cliniques menées dans la RCH, l'utilisation concomitante de corticoïdes était autorisée et n'a pas semblé avoir d'effet sur la sécurité ou l'efficacité de l'ozanimod, cependant, les données à

long terme de l'utilisation concomitante de l'ozanimod et des corticostéroïdes sont encore limitées. 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) ou du glatiramère.

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. La LEMP a été rapportée chez des patients traités par l'ozanimod (voir rubrique 4.8). Des cas d'infection par le virus JC entraînant une LEMP ont été associés 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.

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (SIRI) a été rapporté chez des patients atteints de SEP traités par des modulateurs des récepteurs S1P qui ont développé une LEMP et ont arrêté le traitement par la suite. Le SIRI se présente comme une détérioration clinique de l'état du patient qui peut être rapide, pouvant entraîner des complications neurologiques graves ou le décès, et est souvent associé à des changements caractéristiques à l'IRM. Le délai d'apparition du SIRI chez les patients atteints de LEMP était généralement de quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du modulateur des récepteurs S1P. Une surveillance du développement d'un SIRI et un traitement approprié de l'inflammation associée doivent être entrepris.

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 atténusés 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 menées dans la SEP 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.

Parmi les patients traités par l'ozanimod dans les études cliniques contrôlées menées dans la RCH, un patient (0,2 %) a présenté un carcinome épidermoïde pendant la période d'induction et un patient (0,4 %) un carcinome basocellulaire pendant la période d'entretien. Il n'a pas été rapporté de cas chez les patients ayant reçu le placebo.

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.

Les patients ayant des antécédents d'uvéite ou de diabète ou de maladie rétinienne sous-jacente/coexistante présentent un risque accru d'œdème maculaire (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 dans la SEP, 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 contrôlées menées dans la SEP et la RCH, une hypertension a été plus fréquemment rapportée chez les patients traités par l'ozanimod que chez ceux ayant reçu l'IFN β -1a par voie intramusculaire (IM) (SEP) ou le placebo (RCH) 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 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).

Retour de l'activité de la SEP 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. Dans l'étude d'extension à long terme sur l'ozanimod, suite à l'arrêt définitif de l'ozanimod, des poussées cliniques ont été rapportées chez 3,3 % des patients. Aucune ne s'est accompagnée d'une exacerbation sévère de la maladie ou d'une aggravation sévère du handicap. Les patients doivent être surveillés afin que le retour d'une activité de la maladie après l'arrêt de l'ozanimod puisse être détecté. Un traitement adapté doit être instauré si nécessaire.

Après l'arrêt de l'ozanimod dans le cadre d'une LEMP, il est recommandé de surveiller les patients afin de détecter le développement d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (LEMP-SIRI) (voir « Leucoencéphalopathie multifocale progressive » ci-dessus).

Teneur en sodium

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

Teneur en potassium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

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

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).

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).

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 inhibiteurs de la monoamine oxydase-B (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).

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).

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.

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 inhibiteurs de la BCRP (protéine de résistance du cancer du sein) sur l'ozanimod

L'administration concomitante d'ozanimod et de ciclosporine, un inhibiteur puissant de la BCRP, n'a pas eu d'effet sur l'exposition à l'ozanimod et à ses métabolites actifs majeurs (CC112273 et CC1084037).

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 confirmé et le test doit être répété à intervalles appropriés. Les patientes doivent être informées du risque 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). La sphingosine 1-phosphate) est impliquée 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 (12,3 %), augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (5 %) et augmentation de la gamma-glutamyl transférase (GGT) (5,4 %). L'instauration du traitement par l'ozanimod peut entraîner une bradycardie transitoire qui se résout généralement à la fin de la première semaine. Les autres effets indésirables graves comprennent des infections opportunistes graves (des cas de LEMP ont été rapportés chez des patients traités par l'ozanimod), un œdème maculaire (voir rubrique 4.4), une hypertension et de rares cas de lésion hépatique cliniquement significative (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques menées dans la SEP, les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'arrêt du traitement étaient liés aux augmentations des enzymes hépatiques (1,1 %). Dans les études cliniques contrôlées menées dans la RCH, des augmentations des enzymes hépatiques entraînant l'arrêt du traitement sont survenues chez 0,4 % des patients.

Le profil global de sécurité était comparable chez les patients atteints de sclérose en plaques et chez les patients atteints de rectocolite hémorragique.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés chez les patients traités par l'ozanimod dans les études cliniques menées dans la SEP et la RCH et au cours de l'expérience post-commercialisation, incluant les déclarations spontanées, 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 : Effets indésirables

| Classes de systèmes d'organes | Fréquence | Effet indésirable |
|--|---------------|---|
| Infections et infestations | Très fréquent | Rhinopharyngite |
| | Fréquent | Pharyngite |
| | | Infection respiratoire virale***** |
| | | Infection des voies urinaires****** |
| | | Zona***** |
| | Rare | Herpès simplex***** |
| | | Leucoencéphalopathie multifocale progressive |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Très fréquent | Lymphopénie***** |
| Affections du système immunitaire | Peu fréquent | Hypersensibilité (y compris rash et urticaire*) |
| Affections du système nerveux | Fréquent | Céphalées |
| Affections oculaires | Peu fréquent | Œdème maculaire** |
| Affections cardiaques | Fréquent | Bradycardie****** |
| Affections vasculaires | Fréquent | Hypertension*†***** |
| | | Hypotension orthostatique |
| Affections hépatobiliaires | Fréquent | Augmentation de lalanine aminotransférase***** |
| | | Augmentation de la gamma-glutamyl transférase***** |
| | | Augmentation de la bilirubinémie***** |
| | Rare | Lésion hépatique**** |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fréquent | Œdème périphérique |
| Investigations | Fréquent | Exploration fonctionnelle respiratoire anormale**** |

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

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

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

*** Incluant : 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.

**** Effets indésirables provenant de déclarations post-commercialisation.

***** Voir la rubrique « Description de certains effets indésirables ».

Description de certains effets indésirables

Élévations des enzymes hépatiques

Dans les études cliniques menées dans la SEP, des élévations de l'ALAT \geq 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 \geq 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 \geq 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. 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 atteints de SEP recevant l'ozanimod 0,92 mg et de 0,8 % chez les patients recevant l'IFN β -1a IM.

Dans les études cliniques menées dans la RCH, des augmentations de l'ALAT \geq 5 fois la LSN sont survenues chez 0,9 % des patients traités par l'ozanimod 0,92 mg et 0,5 % des patients ayant reçu le placebo pendant la période d'induction, et chez 0,9 % recevant l'ozanimod et aucun patient ayant reçu le placebo pendant la période d'entretien. Des augmentations de l'ALAT \geq 3 fois la LSN sont survenues chez 2,6 % des patients atteints de RCH traités par l'ozanimod 0,92 mg et 0,5 % des patients ayant reçu le placebo pendant la période d'induction, et des augmentations sont survenues

chez 2,3 % des patients recevant l'ozanimod et aucun patient ayant reçu le placebo pendant la période d'entretien. Dans les études cliniques contrôlées et non contrôlées menées dans la RCH, le traitement par l'ozanimod a été poursuivi chez la majorité des patients (96 %) ayant un taux d'ALAT > 3 fois la LSN et les valeurs sont revenues à < 3 fois la LSN en 2 à 4 semaines environ.

Au total, dans les études cliniques contrôlées menées dans la RCH, le taux d'arrêts du traitement dus à des augmentations des enzymes hépatiques était de 0,4 % chez les patients traités par l'ozanimod 0,92 mg et nul chez les patients ayant reçu le placebo.

Une atteinte hépatique sévère a été signalée après la commercialisation (voir rubrique 4.4).

Bradyarythmies

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 par rapport à la valeur initiale a été observée à la 5^e heure le 1^{er} jour (diminution de 1,2 bpm dans les études cliniques menées dans la SEP et de 0,7 bpm dans les études cliniques menées dans la RCH), la valeur revenant vers la valeur initiale à la 6^e 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.

Dans les études cliniques menées dans la RCH, pendant la période d'induction, une bradycardie a été rapportée le jour de l'initiation du traitement (jour 1) chez 0,2 % des patients traités par l'ozanimod et n'a pas été rapportée chez les patients ayant reçu le placebo. Après le 1^{er} jour, une bradycardie a été rapportée chez 0,2 % des patients traités par l'ozanimod. Il n'a pas été rapporté de cas de bradycardie pendant la période d'entretien.

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 artérielle systolique (PAS) et d'environ 1 mmHg de la pression artérielle diastolique (PAD) 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.

Dans les études cliniques menées dans la RCH, pendant la période d'induction, il a été observé chez les patients traités par l'ozanimod une augmentation moyenne de 1,4 mmHg de la pression artérielle systolique par rapport aux patients ayant reçu le placebo (3,7 mmHg *versus* 2,3 mmHg) et de 1,7 mmHg de la pression artérielle diastolique par rapport aux patients ayant reçu le placebo (2,3 mmHg *versus* 0,6 mmHg). Pendant la période d'entretien, les augmentations moyennes chez les patients traités par l'ozanimod par rapport aux patients ayant reçu le placebo étaient de 3,6 mmHg pour la PAS (5,1 mmHg *versus* 1,5 mmHg) et de 1,4 mmHg pour la PAD (2,2 mmHg *versus* 0,8 mmHg).

Une hypertension a été rapportée comme effet indésirable chez 1,2 % des patients traités par l'ozanimod 0,92 mg et chez aucun patient ayant reçu le placebo pendant la période d'induction. Pendant la période d'entretien, une hypertension a été rapportée chez 2,2 % des patients de chaque bras de traitement. Une crise hypertensive a été rapportée chez deux patients recevant l'ozanimod, qui ont récupéré sans interruption du traitement, et chez un patient ayant reçu le placebo.

Diminution du taux de lymphocytes

Un taux de lymphocytes $< 0,2 \times 10^9/L$ a été observé chez 3,3 % des patients dans les études cliniques menées dans la SEP et chez 3 % des patients dans les études cliniques contrôlées menées dans la RCH, les valeurs revenant généralement à plus de $0,2 \times 10^9/L$ 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. 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 traité par IFN β -1a IM (0,8 %).

Dans les études cliniques menées dans la RCH, pendant la période d'induction, le taux global d'infections et le taux d'infections graves chez les patients traités par l'ozanimod ou le placebo ont été comparables (9,9 % *versus* 10,7 % et 0,8 % *versus* 0,4 % respectivement). Pendant la période d'entretien, le taux global d'infections était plus élevé chez les patients traités par l'ozanimod que chez ceux ayant reçu le placebo (23 % *versus* 12 %) et le taux d'infections graves était comparable (0,9 % *versus* 1,8 %).

Le traitement par l'ozanimod a augmenté le risque d'infections herpétiques, d'infection des voies respiratoires supérieures et d'infections des voies urinaires.

Infections herpétiques

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.

Dans les études cliniques menées dans la RCH, un zona a été rapporté chez 0,4 % des patients ayant reçu l'ozanimod 0,92 mg et chez aucun patient ayant reçu le placebo pendant la période d'induction. Pendant la période d'entretien, un zona a été rapporté chez 2,2 % des patients ayant reçu l'ozanimod 0,92 mg et 0,4 % des patients ayant reçu le placebo. Aucun cas n'était grave ni disséminé.

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 0,92 mg aux 3^e et 12^e 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).

Comme dans les études cliniques menées dans la SEP, il a été observé au cours des études cliniques menées dans la RCH de faibles réductions moyennes des paramètres fonctionnels pulmonaires (VEMS et CVF) avec l'ozanimod par rapport au placebo pendant la période d'induction. Il n'a pas été rapporté de réductions supplémentaires avec un traitement de plus longue durée par l'ozanimod pendant la période d'entretien et ces faibles variations des paramètres fonctionnels pulmonaires ont été réversibles chez les patients re-randomisés pour recevoir le placebo.

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](#).

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, modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P), Code ATC : L04AE02

Mécanisme d'action

L'ozanimod est un modulateur puissant des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P) qui se lie avec une affinité élevée aux récepteurs S1P₁ et S1P₅. L'ozanimod n'a pas d'activité ou n'a qu'une activité minime sur les récepteurs S1P₂, S1P₃ et S1P₄. *In vitro*, l'ozanimod et ses métabolites actifs majeurs ont présenté une activité et une sélectivité similaires pour les récepteurs S1P₁ et S1P₅. Le mécanisme par lequel l'ozanimod exerce ses effets thérapeutiques dans la SEP et la RCH n'est pas connu, mais pourrait comprendre la réduction de la migration des lymphocytes vers le système nerveux central (SNC) et l'intestin.

La réduction du taux de lymphocytes dans le sang périphérique induite par l'ozanimod a des effets spécifiques sur les sous-populations de leucocytes, avec des réponses plus importantes dans les cellules impliquées dans la réponse immunitaire adaptative. L'ozanimod a un effet minimal sur les cellules impliquées dans la réponse immunitaire innée qui contribuent à l'immunosurveillance.

Chez l'homme, l'ozanimod est fortement métabolisé, avec formation de différents métabolites actifs en circulation, dont deux métabolites majeurs (voir rubrique 5.2). Chez l'homme, environ 94 % de l'exposition totale aux substances actives 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 études cliniques contrôlées contre comparateur actif et contre placebo menées dans la RCH, 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 médian de récupération du taux de lymphocytes dans le sang périphérique à des valeurs normales était d'environ 30 jours, avec une normalisation dans les trois mois chez environ 80 % à 90 % des patients (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Réduction du taux de calprotectine fécale (CPF)

Chez les patients atteints de RCH, le traitement par l'ozanimod a entraîné pendant la période d'induction une diminution du taux de calprotectine fécale (CPF), un marqueur de l'inflammation, qui s'est ensuite maintenue pendant toute la période d'entretien.

Fréquence et rythme cardiaques

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 (corrigé 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

Sclérose en plaques

L'ozanimod a été évalué dans deux études cliniques de phase III 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 (RADIANCE).

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 versus 7,8 % IFN β -1a IM 0,95 (0,679 ; 1,330) | | |
| Risque relatif (IC à 95 %) | | | | |
| Pourcentage de patients présentant une progression du handicap confirmée au 6 ^e mois† ^{2#} | | 5,8 % ozanimod versus 4,0 % IFN β -1a IM 1,413 (0,922 ; 2,165) | | |
| Risque relatif (IC à 95 %) | | | | |
| 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 atteints de SEP-RR qui avaient terminé les études SUNBEAM, RADIANCE, d'extension de phase II ou PK/PD de phase I pouvaient entrer dans une extension en ouvert (étude 3, DAYBREAK) et recevoir de l'ozanimod 0,92 mg une fois par jour afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme de l'ozanimod. Au total, 2 494 sujets ont reçu le traitement par ozanimod 0,92 mg une fois par jour dans l'étude DAYBREAK pendant une durée médiane de 68 mois, jusqu'à une durée maximale de 81 mois (736 patients étaient précédemment traités par interféron bêta-1a IM 30 mcg une fois par semaine et 877 par ozanimod 0,46 mg une fois par jour, et 881 ont poursuivi leur traitement par ozanimod 0,92 mg une fois par jour). Le TAP ajusté pour tous les sujets au cours de la période de traitement était de 0,098 (IC à 95 % : 0,082 ; 0,117) et 69,1 % des patients n'ont pas eu de nouvelles poussées. Les sujets qui ont poursuivi leur traitement par ozanimod 0,92 mg dans l'étude DAYBREAK ont présenté un TAP de 0,090 (IC à 95 % : 0,073 ; 0,111). Au total, 379 (15,2 %) sujets ont présenté une progression du handicap confirmée sur 6 mois au cours de l'étude.

Rectocolite hémorragique

L'efficacité et la sécurité de l'ozanimod ont été évaluées dans deux études cliniques multicentriques, randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo [TRUE NORTH-I (période d'induction) et TRUE NORTH-M (période d'entretien)] menées chez des patients adultes âgés de moins de 75 ans présentant une rectocolite hémorragique active modérée à sévère. Les patients inclus dans l'étude TRUE NORTH-I ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir l'ozanimod 0,92 mg ou le placebo. La période d'induction de 10 semaines (TRUE NORTH-I) était suivie d'une période d'entretien, avec retrait randomisé (« withdrawal design »), de 42 semaines (TRUE NORTH-M), pour un total de 52 semaines de traitement. Pour la RCH, l'ozanimod était administré en monothérapie (c'est-à-dire sans administration concomitante d'agents biologiques et d'immunosupresseurs non stéroïdiens). Les données disponibles chez les patients atteints de RCH âgés de 65 ans et plus sont limitées.

L'étude a été menée chez des patients présentant une rectocolite hémorragique active modérée à sévère, définie par un score de Mayo de 6 à 12 à l'inclusion (semaine 0), avec un sous-score endoscopique de Mayo ≥ 2 .

TRUE NORTH-I (étude d'induction)

Dans l'étude TRUE NORTH-I, les patients ont été randomisés pour recevoir l'ozanimod 0,92 mg administré par voie orale une fois par jour (n = 429) ou le placebo (n = 216), avec un schéma d'escalade de dose initiale (voir rubrique 4.2). Les patients recevaient également des aminosalicylés (par exemple mésalazine, 71 % ; sulfasalazine, 13 %) et/ou des corticoïdes oraux (33 %) à une dose fixe/stable avant et pendant la période d'induction.

Trente pour cent des patients présentaient une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance aux anti-facteurs de nécrose tumorale (TNF). Parmi ces patients ayant déjà reçu un traitement biologique, 63 % avait reçu au moins deux agents biologiques, incluant les anti-TNF ; 36 % n'avaient jamais présenté de réponse à au moins un anti-TNF, 65 % avaient présenté une perte de réponse à un anti-TNF ; 47 % avait reçu un anti-intégrine (par exemple vedolizumab). Quarante-et-un pour cent des patients n'avaient pas présenté de réponse et/ou étaient intolérants aux immunomodulateurs. À l'inclusion, le score de Mayo médian était de 9, 65 % des patients ayant un score ≤ 9 et 35 % un score > 9 .

Le critère d'évaluation principal était la rémission clinique à la 10^e semaine et les principaux critères secondaires à la 10^e semaine étaient la réponse clinique, l'amélioration endoscopique et la cicatrisation muqueuse.

Comme le montre le tableau 4, le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique, une réponse clinique, une amélioration endoscopique et une cicatrisation muqueuse à la 10^e semaine était significativement plus élevé dans le groupe traité par l'ozanimod que dans le groupe recevant le placebo.

Tableau 4 : Pourcentage de patients répondant aux critères d'efficacité pendant la période d'induction dans l'étude TRUENORTH-I (à la 10^e semaine)

| | Ozanimod 0,92 mg (N = 429) ^f | | Placebo (N = 216) ^f | | Différence entre les traitements, % ^a (IC à 95 %) |
|--|--|-------------|-----------------------------------|-------------|---|
| | n | % | n | % | |
| Rémission clinique^b | 79 | 18 % | 13 | 6 % | 12 % (7,5 ; 17,2)^f |
| Pas de traitement antérieur par anti-TNF | 66/299 | 22 % | 10/151 | 7 % | |
| Traitement antérieur par anti-TNF | 13/130 | 10 % | 3/65 | 5 % | |
| Réponse clinique^c | 205 | 48 % | 56 | 26 % | 22 % (14,4 ; 29,3)^f |
| Pas de traitement antérieur par anti-TNF | 157/299 | 53 % | 44/151 | 29 % | |
| Traitement antérieur par anti-TNF | 48/130 | 37 % | 12/65 | 19 % | |
| Amélioration endoscopique^d | 117 | 27 % | 25 | 12 % | 16 % (9,7 ; 21,7)^f |
| Pas de traitement antérieur par anti-TNF | 97/299 | 32 % | 18/151 | 12 % | |
| Traitement antérieur par anti-TNF | 20/130 | 15 % | 7/65 | 11 % | |
| Cicatrisation muqueuse^e | 54 | 13 % | 8 | 4 % | 9 % (4,9 ; 12,9)^g |
| Pas de traitement antérieur par anti-TNF | 47/299 | 16 % | 6/151 | 4 % | |
| Traitement antérieur par anti-TNF | 7/130 | 5 % | 2/65 | 3 % | |

IC = intervalle de confiance ; TNF = facteur de nécrose tumorale.

^a Différence entre les traitements (avec ajustement pour les facteurs de stratification suivants : traitement antérieur par anti-TNF et utilisation de corticoïdes lors de l'inclusion).

^b La rémission clinique est définie comme : sous-score de saignements rectaux = 0, sous-score de fréquence des selles ≤ 1 (et diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion) et sous-score endoscopique ≤ 1 sans fragilité.

^c La réponse clinique est définie comme une réduction ≥ 2 points et ≥ 35 % du score de Mayo à 9 points par rapport à l'inclusion et une réduction ≥ 1 point du sous-score de saignements rectaux par rapport à l'inclusion ou un sous-score de saignements rectaux absolu ≤ 1 point.

^d L'amélioration endoscopique est définie comme un sous-score endoscopique de Mayo ≤ 1 sans fragilité.

^e La cicatrisation muqueuse est définie comme un sous-score endoscopique de Mayo ≤ 1 point sans fragilité et une rémission histologique (score de Geboes $< 2,0$ indiquant : absence de neutrophiles dans les cryptes épithéliales ou la lamina propria, pas d'augmentation des éosinophiles et pas de destruction des cryptes, d'érosions, d'ulcération ou de tissu de granulation).

^f p <0,0001.

^g p <0,001.

Sous-scores de saignements rectaux (SR) et de fréquence des selles (FS)

Des diminutions des sous-scores de saignements rectaux et de fréquence des selles ont été observées dès la 2^e semaine (c'est-à-dire une semaine après la fin du schéma d'escalade de dose sur 7 jours) chez les patients traités par l'ozanimod. Le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission clinique, définie par un sous-score de SR = 0 et un sous-score de FS ≤ 1 et une diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion, était nominalement significativement plus élevé chez les patients traités par l'ozanimod 0,92 mg que chez ceux recevant le placebo à la 5^e semaine (27 % *versus* 15 %) et à la 10^e semaine de la période d'induction (37,5 % *versus* 18,5 %).

Chez les patients qui présentaient une diminution d'au moins 1 point du sous-score de saignements rectaux et/ou du sous-score de fréquence des selles, mais qui n'avaient pas obtenu de réponse clinique ou de rémission clinique à la 10^e semaine de l'étude TRuenorth-1, il a été observé une augmentation du taux de rémission symptomatique après 5 semaines supplémentaires de traitement par l'ozanimod (21 % ; 26/126). Chez ces patients, le taux de rémission symptomatique a continué à augmenter pendant une période de 46 semaines supplémentaire de traitement (50 % ; 41/82).

Étude TRuenorth-M (étude d'entretien)

Pour être randomisés dans un groupe de traitement dans l'étude d'entretien (TRuenorth-M), les patients devaient avoir reçu l'ozanimod 0,92 mg et présenté une réponse clinique à la 10^e semaine de la période d'induction. Les patients pouvaient avoir participé préalablement à l'étude TRuenorth-I ou avoir été inclus précédemment dans un groupe ayant reçu l'ozanimod 0,92 mg en ouvert. Les patients ont été (re)-randomisés en double aveugle (1:1) pour recevoir l'ozanimod 0,92 mg (n = 230) ou le placebo (n = 227) pendant 42 semaines. La durée totale de l'étude était de 52 semaines en incluant les périodes d'induction et d'entretien. Les évaluations de l'efficacité étaient effectuées à la 52^e semaine. Les doses d'aminosalicylés concomitants devaient rester stables jusqu'à la 52^e semaine. Les patients recevant une corticothérapie concomitante devaient diminuer progressivement leur dose après être entrés dans la période d'entretien.

Lors de l'inclusion dans l'étude, 35 % des patients étaient en rémission clinique, 29 % recevaient des corticoïdes et 31 % des patients avaient été traités antérieurement par des anti-TNF.

Comme le montre le tableau 5, le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients en rémission clinique à la 52^e semaine. Les principaux critères secondaires à la 52^e semaine étaient le pourcentage de patients présentant une réponse clinique, l'amélioration endoscopique, le maintien de la rémission clinique à la 52^e semaine dans le reste de patient en rémission à la 10^e semaine, rémission clinique sans corticothérapie, cicatrisation muqueuse et rémission clinique durable.

Tableau 5 : Pourcentage de patients répondant aux critères d'efficacité pendant la période d'entretien dans l'étude TRuenorth-M (à la 52^e semaine)

| | Ozanimod 0,92 mg (N = 230) | | Placebo (N = 227) | | Différence entre les traitements, % ^a (IC à 95 %) |
|--|-------------------------------|------|----------------------|------|--|
| | n | % | n | % | |
| Rémission clinique ^b | 85 | 37 % | 42 | 19 % | 19 % (10,8 ; 26,4) ⁱ |
| Pas de traitement antérieur par anti-TNF | 63/154 | 41 % | 35/158 | 22 % | |
| Traitement antérieur par anti-TNF | 22/76 | 29 % | 7/69 | 10 % | |
| Réponse clinique ^c | 138 | 60 % | 93 | 41 % | 19 % (10,4 ; 28,0) ⁱ |
| Pas de traitement antérieur par anti-TNF | 96/154 | 62 % | 76/158 | 48 % | |
| Traitement antérieur par anti-TNF | 42/76 | 55 % | 17/69 | 25 % | |

| | Ozanimod 0,92 mg (N = 230) | | Placebo (N = 227) | | Différence entre les traitements, % ^a (IC à 95 %) |
|---|-------------------------------|-------------|----------------------|-------------|--|
| | n | % | n | % | |
| Amélioration endoscopique^d | 105 | 46 % | 60 | 26 % | 19 % (11,0 ; 27,7) ^j |
| Pas de traitement antérieur par anti-TNF | 77/154 | 50 % | 48/158 | 30 % | |
| Traitement antérieur par anti-TNF | 28/76 | 37 % | 12/69 | 17 % | |
| Maintien de la rémission clinique à la 52^e semaine dans le sous-groupe de patients en rémission à la 10^e semaine^e | 41/79 | 52 % | 22/75 | 29 % | 24 % (9,1 ; 38,6) ^k |
| Pas de traitement antérieur par anti-TNF | 37/64 | 58 % | 19/58 | 33 % | |
| Traitement antérieur par anti-TNF | 4/15 | 27 % | 3/17 | 18 % | |
| Rémission clinique sans corticothérapie^f | 73 | 32 % | 38 | 17 % | 15 % (7,8 ; 22,6) ^j |
| Pas de traitement antérieur par anti-TNF | 55/154 | 36 % | 31/158 | 20 % | |
| Traitement antérieur par anti-TNF | 18/76 | 24 % | 7/69 | 10 % | |
| Cicatrisation muqueuse^g | 68 | 30 % | 32 | 14 % | 16 % (8,2 ; 22,9) ^j |
| Pas de traitement antérieur par anti-TNF | 51/154 | 33 % | 28/158 | 18 % | |
| Traitement antérieur par anti-TNF | 17/76 | 22 % | 4/69 | 6 % | |
| Rémission clinique durable^h | 41 | 18 % | 22 | 10 % | 8 % (2,8 ; 13,6) ^l |
| Pas de traitement antérieur par anti-TNF | 37/154 | 24 % | 19/158 | 12 % | |
| Traitement antérieur par anti-TNF | 4/76 | 5 % | 3/69 | 4 % | |

IC = intervalle de confiance ; TNF = facteur de nécrose tumorale.

^a Différence entre les traitements (avec ajustement pour les facteurs de stratification suivants : rémission clinique et utilisation de corticoïdes à la 10^e semaine).

^b La rémission clinique est définie comme : sous-score de saignements rectaux = 0, sous-score de fréquence des selles ≤ 1 (et diminution ≥ 1 point par rapport au sous-score à l'inclusion) et sous-score endoscopique ≤ 1 sans fragilité.

^c La réponse clinique est définie comme : réduction ≥ 2 points et ≥ 35 % du score de Mayo à 9 points par rapport à l'inclusion et réduction ≥ 1 point du sous-score de saignements rectaux par rapport à l'inclusion ou sous-score de saignements rectaux absolu ≤ 1 .

^d L'amélioration endoscopique est définie comme : sous-score endoscopique ≤ 1 sans fragilité.

^e Le maintien de la rémission est défini comme une rémission clinique à la 52^e semaine dans le sous-groupe de patients en rémission clinique à la 10^e semaine.

^f La rémission sans corticothérapie est définie comme une rémission clinique à la 52^e semaine sans utilisation de corticoïdes pendant au moins 12 semaines.

^g La cicatrisation muqueuse est définie comme un sous-score endoscopique de Mayo ≤ 1 sans fragilité et une rémission histologique (score de Geboes < 2,0 indiquant : absence de neutrophiles dans les cryptes épithéliales ou la lamina propria, pas d'augmentation des éosinophiles et pas de destruction des cryptes, d'érosions, d'ulcération ou de tissu de granulation).

^h La rémission clinique durable est définie comme une rémission clinique à la 10^e et à la 52^e semaines chez tous les patients entrés dans la période d'entretien.

ⁱ p < 0,0001.

^j p < 0,001.

^k p = 0,0025.

^l p = 0,0030.

Cicatrisation muqueuse sans corticothérapie et rémission symptomatique (selon les sous-scores de saignements rectaux et de fréquence des selles) sans corticothérapie

Par rapport aux patients re-randomisés pour recevoir le placebo, un pourcentage significativement plus élevé de patients traités de façon continue par l'ozanimod 0,92 mg avait obtenu une rémission symptomatique (pendant au moins 12 semaines) sans corticothérapie (42,2 % dans le groupe ozanimod *versus* 30,4 % dans le groupe placebo) et une amélioration endoscopique (pendant au moins 12 semaines) sans corticothérapie (40,0 % dans le groupe ozanimod *versus* 23,3 % dans le groupe placebo) à la 52^e semaine.

Rémission histologique à la 10^e et à la 52^e semaines

La rémission histologique (définie par un score de Geboes < 2,0 points) était évaluée à la 10^e semaine de l'étude TRUENORTH-I et à la 52^e semaine de l'étude TRUENORTH-M. À la 10^e semaine, le pourcentage de patients ayant obtenu une rémission histologique était significativement plus élevé dans le groupe traité par l'ozanimod 0,92 mg (18 %) que dans le groupe recevant le placebo (7 %). À la 52^e semaine, cet effet du traitement était maintenu, avec un pourcentage de patients en rémission histologique significativement plus élevé dans le groupe ozanimod 0,92 mg (34 %) que dans le groupe placebo (16 %).

Données à long terme

Les patients qui n'avaient pas obtenu de réponse clinique à la fin de la période d'induction, qui avaient présenté une perte de réponse pendant la période d'entretien ou qui avaient terminé l'étude TRUENORTH étaient éligibles pour entrer dans une étude d'extension en ouvert et ont reçu l'ozanimod 0,92 mg. Chez les patients entrés dans l'étude d'extension en ouvert, la rémission clinique, la réponse clinique, l'amélioration endoscopique et la rémission symptomatique ont été maintenues en général jusqu'à la 142^e semaine. Il n'a pas été identifié de nouveaux signaux de sécurité dans cette étude d'extension menée chez des patients atteints de rectocolite hémorragique (avec une durée moyenne de traitement de 22 mois).

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 les indications de SEP et de RCH (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 % des substances actives 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 (coefficent 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. L'analyse pharmacocinétique de la population a indiqué qu'il n'y a pas de différences significatives de ces paramètres pharmacocinétiques entre les patients atteints de SEP-RR et les patients atteints de RCH.

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 (Vz/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 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 [¹⁴C]-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 d'ozanimod, 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 les études à dose unique et répétée menées chez des sujets présentant une maladie hépatique chronique, il n'a pas été observé d'effet significatif de l'insuffisance hépatique chronique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique de l'ozanimod ou du métabolite majeur CC112273 le jour 1, le jour 5 ou le jour 8 d'administration. Après l'escalade de dose dans la deuxième étude, l'administration d'ozanimod 0,92 mg a entraîné une augmentation de 99,64 % à 129,74 % des ASC_{0-last} moyennes des métabolites CC112273 et CC1084037 libres (mesurées jusqu'au jour 64 post-dose) chez les sujets présentant une insuffisance hépatique chronique légère ou modérée par rapport aux valeurs chez les volontaires sains. Chez les patients présentant une insuffisance

hépatique chronique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh), la dose recommandée après le schéma d'escalade de dose sur 7 jours est de 0,92 mg un jour sur deux (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique de l'ozanimod n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. L'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Sujets âgés

L'analyse pharmacocinétique de la population a montré que chez les patients âgés de 65 ans et plus, l'exposition (ASC) au CC112273 à l'état d'équilibre est plus élevée d'environ 3 % à 4 % que chez les patients âgés de 45 à 65 ans et plus élevée de 27 % que chez les patients âgés de moins de 45 ans. Il n'y a pas de différence significative de la pharmacocinétique chez les patients âgés.

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 aux substances actives totales 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 (PIGF2) 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 aux substances actives totales (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 aux substances actives totales, 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 S1P₁.

L'administration de l'ozanimod à des doses entraînant des niveaux d'exposition représentant jusqu'à 5,6 fois aux substances actives totales 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
Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer rouge (E172).

Zeposia 0,92 mg
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
Date du dernier renouvellement :

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 <https://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.

Orteliuslaan 1000

3528 BD 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.

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 (ozanimod) 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 l'ozanimod est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire l'ozanimod 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.

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 quotidienne est de 0,92 mg en une prise à partir du jour 8.
 - Chez les patients présentant une insuffisance hépatique chronique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh), la dose recommandée après le schéma d'escalade de dose sur 7 jours est de 0,92 mg un jour sur deux.
- 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 d'ozanimod.
 - 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 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 l'ozanimod 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 l'ozanimod.

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 d'ozanimod 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 si à la 6^e heure post-dose, les situations décrites ci-dessous surviennent :
 - la fréquence cardiaque est inférieure à 45 bpm ;
 - la valeur de la fréquence cardiaque est celle la plus faible en post-dose, ce qui peut indiquer que la diminution maximale de la FC n'a pas encore eu lieu ;
 - il existe des signes d'un nouveau bloc AV de deuxième degré ou plus sur l'ECG réalisé 6 heures après l'administration de la dose ;
 - l'intervalle QTc est \geq 500 ms.

Dans ces situations, 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, une 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.

- Lors de l'initiation du traitement par l'ozanimod 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 l'ozanimod 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 l'ozanimod chez les patients recevant des médicaments ayant un effet bradycardisant connu.
- L'ozanimod 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.
- L'ozanimod entraîne une diminution du taux de lymphocytes dans le sang périphérique. Les valeurs de la numération-formule sanguine (NFS) doivent être contrôlées chez tous les patients avant l'initiation du traitement par l'ozanimod (NFS réalisée dans les 6 mois précédent l'arrêt du traitement antérieur ou après l'arrêt du traitement) et contrôlées 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 $> 0,5 \times 10^9/L$.
- L'ozanimod 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 l'ozanimod 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 l'ozanimod 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 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. Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (SIRI) a été rapporté chez des patients atteints de SEP traités par des modulateurs des récepteurs S1P qui ont développé une LEMP et ont arrêté le traitement par la suite. Le délai d'apparition du SIRI chez les patients atteints de LEMP était généralement de quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du modulateur des récepteurs S1P. Une surveillance du développement d'un SIRI et un traitement approprié de l'inflammation associée doivent être entrepris.
 - L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée pendant le traitement par l'ozanimod 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 l'ozanimod.
- L'ozanimod 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 l'ozanimod pour le fœtus, à l'aide de la carte-patiante.
 - Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'ozanimod et pendant au moins trois mois après l'arrêt du traitement.
 - Les patientes doivent arrêter le traitement par l'ozanimod 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 l'ozanimod doit être arrêté. Un avis médical à propos du risque d'effets nocifs sur le fœtus associé au traitement par l'ozanimod doit être donné et des échographies doivent être réalisées.
 - Un retour de l'activité de la maladie est possible si le traitement par l'ozanimod 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 aux mois 1, 3, 6, 9 et 12 suivant le début du traitement par l'ozanimod et à intervalles réguliers par la suite.
- La pression artérielle doit être contrôlée à intervalles réguliers pendant le traitement par l'ozanimod.
- 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-patiante.

Guide pour les patients/aidants

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

- Informations sur ce qu'est l'ozanimod et sur la façon dont le médicament agit.
- Informations sur la sclérose en plaques.

- Informations sur la rectocolite hémorragique.
- 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 d'ozanimod.
- L'ozanimod 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 commencez 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 ozanimod.
- 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 d'ozanimod 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 d'ozanimod.
- 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 l'ozanimod.
- Les patients doivent signaler à leur médecin tous les signes/symptômes neurologiques et/ou psychiatriques (tels qu'apparition subite de céphalées sévères, confusion, crises convulsives, faiblesse progressive, maladresse et modifications de la vision) ou toute accélération de la détérioration neurologique.
- Si les patients pensent que leur SEP s'aggrave ou s'ils remarquent de nouveaux symptômes pendant et après le traitement par Zeposia, par exemple des changements de l'humeur ou du comportement, l'apparition ou l'aggravation d'une faiblesse d'un côté du corps, des modifications de la vision, une confusion, des pertes de mémoire ou des difficultés de communication et d'élocution, il peut s'agir de symptômes de LEMP ou d'une réaction inflammatoire (connue sous le nom de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire ou SIRI) pouvant survenir chez des patients atteints de LEMP lorsque Zeposia est éliminé de leur organisme après l'arrêt du traitement.
- Une vaccination contre le virus varicelle-zona un mois avant le début du traitement par l'ozanimod 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 l'ozanimod 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 l'ozanimod et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.
- L'ozanimod 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 l'ozanimod. Le test doit être répété à intervalles appropriés ;
 - être informées de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'ozanimod 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 l'ozanimod 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 l'ozanimod 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 l'ozanimod et à intervalles réguliers par la suite. Les patients doivent prévenir leur médecin s'ils remarquent un jaunissement de leur peau ou du blanc de leurs yeux, des urines anormalement sombres, une douleur du côté droit au niveau de l'estomac, une fatigue, une perte d'appétit ou des nausées et vomissements inexplicables, car ces symptômes peuvent être le signe d'une atteinte hépatique.
- La pression artérielle doit être contrôlée à intervalles réguliers pendant le traitement par l'ozanimod.
- L'ozanimod 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

La carte-patiente (pour les femmes en âge de procréer) doit contenir les messages clés suivants :

- L'ozanimod 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 l'ozanimod et des mesures nécessaires pour réduire ce risque.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par l'ozanimod 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 l'ozanimod doit être arrêté. Un avis médical à propos du risque d'effets délétères sur le fœtus associé au traitement par l'ozanimod doit être donné et des échographies doivent être réalisées.
- Les patientes doivent arrêter le traitement par l'ozanimod trois mois avant de planifier une grossesse.
- Un retour de l'activité de la maladie est possible si le traitement par l'ozanimod 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

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

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 PÉREMPTE

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**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****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 THERMOSOUDÉS

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 PÉREMOPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****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

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Gélule

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 PÉREMOPTION**

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**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****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 THERMOSOUDÉS

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 PÉREMOPTION

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

Veuillez 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

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.

Zeposia est indiqué dans le traitement des maladies suivantes :

- Sclérose en plaques
- Rectocolite hémorragique

Sclérose en plaques

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

- 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-rémittante, 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.

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

Rectocolite hémorragique

Zeposia est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique (RCH) active modérée à sévère.

- La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire de l'intestin. Si vous êtes atteint(e) de rectocolite hémorragique, vous recevrez d'abord d'autres médicaments. Si vous présentez

une réponse inadéquate ou une intolérance à ces médicaments, Zeposia pourra vous être prescrit pour réduire les signes et symptômes de votre maladie.

Zeposia contribue à réduire l'inflammation dans la rectocolite hémorragique en empêchant un certain type de globules blancs d'atteindre la muqueuse intestinale.

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

Ne prenez jamais Zeposia

- si vous êtes allergique à l'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 commencez 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 ;
- vous présentez des troubles hépatiques (du foie) ;
- vous avez une infection ;
- vous avez un taux faible d'un type de globules blancs appelés lymphocytes ;
- vous n'avez pas eu la varicelle ou si vous ne savez pas avec certitude si vous l'avez eue ;
- vous avez reçu récemment une vaccination ou si une vaccination est prévue ;
- 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 une LEMP est confirmée, votre médecin arrêtera le traitement par Zeposia. Cependant, certaines personnes peuvent présenter une réaction lorsque le traitement par Zeposia est arrêté. Cette réaction (connue sous le nom de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire ou SIRI) peut entraîner une aggravation de votre état, y compris une détérioration de la fonction cérébrale ;
- 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) ;
- vous présentez une inflammation de l'œil (uvéite) ;
- vous êtes diabétique (le diabète pouvant provoquer une atteinte oculaire) ;
- vous présentez une maladie pulmonaire sévère (fibrose pulmonaire ou broncho-pneumopathie chronique obstructive).

Avant que vous ne commencez 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 tension artérielle, votre médecin pourra décider de contrôler régulièrement votre pression artérielle.

Pendant le traitement par Zeposia, si vous développez des nausées inexplicées, des vomissements, une douleur du côté droit au niveau de l'estomac (douleur abdominale), une fatigue, une perte d'appétit, un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse) et/ou des urines sombres, parlez-en immédiatement à votre médecin. Ces symptômes peuvent être causés par un problème au niveau de votre foie.

Avant, pendant et après le traitement, votre médecin vous prescrira des analyses de sang pour contrôler votre fonction hépatique. Si les résultats des analyses mettent en évidence un problème au niveau de votre foie, vous devrez peut-être interrompre le traitement par Zeposia.

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.

Pendant le traitement par Zeposia, si vous développez des troubles de la vision, une faiblesse progressive, une maladresse, une perte de la mémoire ou une confusion, ou si vous avez une SEP et vous pensez que votre maladie s'aggrave progressivement, parlez-en immédiatement à votre médecin. Ces symptômes peuvent être dus à la LEMP, une infection cérébrale rare qui peut entraîner une invalidité grave ou la mort.

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).

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).

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 suppriment ou modulent le système immunitaire (par exemple ciclosporine) ;
- médicaments utilisés dans le traitement de la SEP tels que l'alemtuzumab, l'interféron bêta, le diméthylfumarate, l'acétate de glatiramère, la mitoxantrone, le natalizumab ou le térimunomide ;
- médicaments utilisés pour traiter la rectocolite hémorragique, tels que l'azathioprine et la 6-mercaptopurine
- 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 la phénelzine) ou la maladie de Parkinson (par exemple la sélegiline) ;
- 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 atténusés 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 au moins 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 devrez 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.

Zeposia contient du sodium

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

Zeposia contient du potassium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

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 devrez 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. Si vous présentez des troubles hépatiques chroniques légers ou modérés, il sera peut-être nécessaire que votre médecin réduise votre dose « d'entretien » à une gélule de 0,92 mg un jour sur deux.

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 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 avez oublié de prendre une dose de Zeposia après les 14 premiers jours de traitement, 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 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 rubrique 2 et « *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 tension artérielle.
- **Peu fréquents** : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100
 - réaction allergique ; les signes peuvent inclure notamment une éruption cutanée ;
 - vision trouble (œdème maculaire).
- **Rares** : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000
 - infection cérébrale appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (voir rubrique 2) ;
 - lésion hépatique.

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 virale (signe d'infection pulmonaire) ;
 - zona ;
 - herpès ou boutons de fièvre (herpès buccal) ;
 - maux de tête ;
 - chute de la pression artérielle ;
 - gonflement notamment des chevilles et des pieds, en raison d'une rétention de liquide (œdème périphérique) ;
 - augmentation des taux d'enzymes hépatiques ou de bilirubine dans les analyses de sang (un signe de troubles hépatiques) ou jaunissement de la peau, des muqueuses ou du blanc des yeux (hyperbilirubinémie ou taux élevés de bilirubine dans le sang (jaunisse) ;
 - anomalies pulmonaires pouvant provoquer un essoufflement.

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 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.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Pays-Bas

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Kύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'information**

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

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

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

ANNEXE IV

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

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'ozanimod, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des données relatives au syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (SIRI) disponibles dans la littérature et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation causale entre l'ozanimod et le SIRI constitue au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des produits contenant de l'ozanimod devaient être mises à jour en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'ozanimod, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'ozanimod demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.