

Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament ZEPOSIA de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique et au Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament ZEPOSIA. (RMA version 01/2022)

ZEPOSIA® (ozanimod)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

Liste de contrôle pour les médecins prescripteurs



Femmes enceintes ou susceptibles de procréer

ZEPOSIA peut avoir des effets nocifs sur un enfant à naître, et est donc contre-indiqué pendant la grossesse.

Les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant la durée du traitement par ZEPOSIA, y compris en cas d'interruptions de traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement par ZEPOSIA.

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP avant de prescrire et/ou de délivrer ZEPOSIA® (ozanimod). Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique « NOTICE et RCP d'un médicament ».

Introduction

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

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.

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).

ZEPOSIA appartient à la classe pharmacothérapeutique des Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs.

Ce matériel contient des informations de sécurité que vous devez connaître lorsque vous prescrivez ZEPOSIA et plus particulièrement les informations de sécurité relatives aux risques importants suivants :

- Infections opportunistes sérieuses, y inclus la leuco encéphalopathie multifocale progressive (LEMP)
- Bradycardie symptomatique,
- Lésions hépatiques sévères,
- Œdème maculaire,
- Malignité,
- Toxicité embryo foétale chez les femmes enceintes.

La liste de contrôle ci-après reprend les éléments de contrôle importants à prendre en considération avant l'initiation du traitement, lors de l'initiation du traitement, pendant la durée du traitement et à la fin du traitement par ZEPOZIA.

ZEPOSIA

Liste de contrôle du prescripteur

Identification du patient	Médecin prescripteur
Nom :	Nom :
	Signature :
	Date :

ZEPOSIA est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Etat d'immunodéficience prédisposant à des infections opportunistes systémiques,
 - Infections sévères actives, infections chroniques actives telles qu'hépatites et tuberculose,
 - Cancers évolutifs,
 - 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 du deuxième degré de type II ou bloc AV du troisième degré ou syndrome de maladie du sinus sauf si le patient est porteur d'un stimulateur cardiaque fonctionnel,
 - Grossesse et chez les femmes susceptibles de procréer n'utilisant pas de contraception efficace,
 - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Je confirme qu'aucune de ces contre-indications n'est d'application pour ce patient.

Avant l'initiation du traitement

- Consulter un cardiologue avant d'initier le traitement afin d'établir si le traitement par ZEPOSIA peut être initié sans risque pour le patient et déterminer la stratégie de surveillance la plus appropriée chez les patients présentant :
- des 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 supérieur à 500 msec) 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 classe III (par exemple amiodarone, sotalol).

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

- Je confirme qu'une consultation chez un cardiologue n'est pas d'application pour ce patient.

Avant l'administration de la première dose :

- Réaliser un électrocardiogramme (ECG) initial afin de détecter des anomalies cardiaques préexistantes.
- Avoir des résultats récents (dosage réalisé au cours des 6 derniers mois) du bilan hépatique en termes de taux de transaminases et de bilirubine.
- Avoir des résultats récents (dosage réalisé au cours des 6 derniers mois, ou après l'arrêt d'un traitement antérieur) de la numération-formule sanguine complète, incluant le taux de lymphocytes.
- Réaliser un bilan ophtalmologique chez les patients diabétiques ou présentant une uvéite, ou ayant des antécédents de maladie rétinienne.
 - Je confirme qu'un bilan ophtalmologique n'est pas d'application pour ce patient.

Contrôler la sérologie virus varicelle-zona (VZV) chez les patients n'ayant pas d'antécédents de varicelle confirmée par un professionnel de la santé ou de documentation de l'administration du schéma complet de vaccination contre la varicelle. En cas de sérologie négative une vaccination contre le VVZ est recommandée au moins un mois avant l'initiation du traitement par ZEPOSIA.

Conseils en matière de Prévention de Grossesse :

- Informer les patientes susceptibles de procréer des risques sérieux potentiels de ZEPOSIA pour le fœtus à l'aide de la carte de rappel spécifique à la grossesse destinée au patient. Donner cette carte aux patients et soignants lorsque approprié.

- Conseiller aux patientes susceptibles de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ZEPOSIA et pendant encore au moins 3 mois suivant l'arrêt du traitement.
- Conseiller aux patientes susceptibles de procréer d'arrêter le traitement par ZEPOSIA au moins 3 mois avant de planifier une grossesse.
- Pendant le traitement par ZEPOSIA les patientes ne doivent pas devenir enceinte. En cas de grossesse survenant pendant le traitement, le traitement par ZEPOSIA doit être arrêté. Un avis médical à propos du risque d'effets nocifs sur le fœtus associé au traitement par ZEPOSIA doit être donné et des échographies doivent être réalisées.
- Informer les patientes susceptibles de procréer d'un possible retour de l'activité de la maladie si le traitement par ZEPOSIA est arrêté en raison d'une grossesse ou de la planification d'une grossesse.
 - Je confirme que les conseils sur les précautions relatives à une grossesse ne sont pas d'application pour cette patiente.

- Confirmer un résultat négatif du test de grossesse chez les femmes susceptibles de procréer. Un test négatif doit être confirmé à intervalles réguliers.
 - Je confirme qu'un test de grossesse n'est pas d'application pour cette patiente.

- Fournir à tous les patients/soignants un "Guide pour les patients et les aidants" et une carte de rappel spécifique à la grossesse lorsqu'approprié.
 - La carte de rappel spécifique à la grossesse n'est pas d'application pour cette patiente.

Initiation du traitement

Initier le traitement avec le pack d'initiation couvrant les 7 premiers jours. Commencer le traitement à la dose 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.

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.

Surveillance lors de l'initiation du traitement

Surveillance jusqu'à 6 heures après l'administration de la première dose pour les patients nécessitant une observation après l'administration de la première dose :

- Surveillance des signes et symptômes de bradycardie avec une mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle toutes les heures chez les patients présentant :
 - une fréquence cardiaque au repos <55 bpm,
 - un bloc AV du deuxième degré [de type Mobitz I],
 - des antécédents d'insuffisance cardiaque.
- Réalisation d'un ECG avant et après la fin de cette période de 6 heures.
 - Je confirme que ce patient ne présente pas les affections cardiaques préexistantes telles que d'application.

Une période de surveillance supérieure à 6 heures peut être nécessaire si à la 6^{ème} heure post-dose on observe les situations suivantes :

- fréquence cardiaque <45 bpm,
- la fréquence cardiaque est la valeur post-dose la plus faible, suggérant que la diminution maximale de la fréquence cardiaque n'a pas encore eu lieu,
- signes d'un nouveau bloc AV de deuxième degré ou plus sur l'ECG réalisé 6 heures après l'administration de la dose,
- présence d'un intervalle QTc ≥ 500 msec.

Surveillance pendant le traitement, et après le traitement

ZEPOSIA entraîne une diminution du taux de lymphocytes dans le sang périphérique.

Surveiller le taux de lymphocytes périodiquement pendant le traitement par ZEPOSIA. Interrompre le traitement par ZEPOSIA en cas de taux de lymphocytes $< 0,2 \times 10^9/l$ confirmé et la reprise du traitement par ZEPOSIA pourra être envisagée si la valeur atteint $> 0,5 \times 10^9/l$.

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

- Surveiller étroitement les patients, en particulier les patients présentant des conditions concomitantes ou des facteurs connus tels qu'un traitement immunosuppresseur antérieur. Si ce risque est suspecté, envisager l'arrêt du traitement au cas par cas.
- Différer l'initiation du traitement par ZEPOSIA chez les patients présentant une quelconque infection active sévère jusqu'à résolution de l'infection.
- Envisager l'interruption du traitement en cas d'infections graves.
- Eviter l'administration concomitante de médicaments anticancéreux, immunomodulateurs, ou immunosuppresseurs non stéroïdiens en raison du risque d'effets additionnels sur le système immunitaire.
- Une vigilance particulière à l'apparition de carcinomes basocellulaires et d'autres tumeurs cutanées est recommandée :
 - o mettre en garde les patients contre l'exposition au soleil sans protection,
 - o s'assurer que les patients ne reçoivent pas de façon concomitante une photothérapie UVB ou une PUVA-photochimiothérapie.

- Recommander à vos patients de vous signaler immédiatement les signes et symptômes d'infection pendant le traitement et jusqu'à 3 mois suivant l'arrêt du traitement par ZEPOSIA.
- Réaliser sans délai un bilan diagnostique chez les patients présentant des symptômes d'infection pendant leur traitement ou endéans les 3 mois suivant l'arrêt du traitement par ZEPOSIA,

- Rester vigilant aux symptômes cliniques, incluant des symptômes neurologiques ou psychiatriques inattendus, ou aux observations à l'IRM évocateurs d'une leuco encéphalopathie multifocale progressive (LEMP).
 - o En cas de suspicion de LEMP, un examen physique et neurologique complet (avec éventuellement une IRM) doit être réalisé et le traitement par ZEPOSIA interrompu jusqu'à ce que la présence d'une LEMP ait été exclue.

Si une LEMP est confirmée, arrêter le traitement par ZEPOSIA.

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

- Contrôler la fonction hépatique (taux de transaminases et de bilirubine) les mois 1, 3, 6, 9 et 12 pendant le traitement par ZEPOSIA et à intervalles réguliers par la suite.
- Des contrôles plus fréquents doivent être instaurés en cas d'augmentation des transaminases hépatiques supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Si l'augmentation des transaminases hépatiques supérieure à 5 fois la LSN est confirmée, le traitement par l'ozanimod doit être interrompu et ne doit être repris qu'après la normalisation des taux de transaminases.

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

La pression artérielle doit être contrôlée à intervalles réguliers pendant le traitement par ZEPOSIA.

Les patients présentant des symptômes visuels d'œdèmes maculaires doivent faire l'objet d'un bilan ophtalmologique et en cas de confirmation, le traitement par ZEPOSIA 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 ZEPOSIA, avec des examens de contrôle pendant le traitement.

Notification d'effets indésirables

BELGIQUE

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de ZEPOSIA à la division Vigilance de AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifieruneffetindesirable.be, sinon à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS, www.afmps.be. La « fiche jaune papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – division Vigilance – Avenue Galilée 5/03 – 1210 Bruxelles, par fax au numéro 02/528 40 01, ou par e-mail à l'adresse adr@afmps.be.

LUXEMBOURG

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ou les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de ZEPOSIA :

- au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan - 54 511 Vandoeuvre les Nancy Cedex, Tél.:(+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail : crpv@chru-nancy.fr

OU

- à la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Rue de Bitburg, 20, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu
Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>.

Les effets indésirables peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de **Bristol Myers Squibb** aux coordonnées suivantes :

Bristol Myers Squibb

Avenue de Finlande, 4

B-1420 Braine l'Alleud

Tél : +32 2 352 76 11

e-mail : medicalinfo.belgium@bms.com

Comment obtenir ce matériel ?

Ce matériel ainsi que le matériel destiné aux patients est disponible en version papier sur simple demande en contactant le représentant local de Bristol Myers Squibb via Tél : +32 2 352 76 11, ou via e-mail : medicalinfo.belgium@bms.com

Le matériel est également disponible en version électronique sur le site de l'AFMPS
→ www.afmps.be → Onglet 'Information pour le professionnel' → Matériel RMA
approuvés : [http://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/bon_Usage/programme_de_gestion_de_risques/rma](http://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/bon_usage/programme_de_gestion_de_risques/rma).

Bristol Myers Squibb
Avenue de Finlande, 4
B-1420 Braine l'Alleud
Tel : +32 2 352 76 11
e-mail : medicalinfo.belgium@bms.com