

OZANIMOD

ZEPOSIA®

Cette fiche médicament vise à aider le patient à mieux comprendre le traitement qui lui est proposé. Elle s'adresse aux personnes atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), en tenant compte des modalités particulières d'utilisation des traitements dans ces pathologies. Elle vient en complément de la notice légale fournie avec chaque médicament.

Elle peut être téléchargée gratuitement sur le site du GETAID (www.getaid.org).
Editée en 2023 par les gastroentérologues du GETAID. Mise à jour le 18 Février 2026.

INDICATIONS ET EFFICACITÉ

L'ozanimod (substance active du Zeposia®) appartient à la famille des modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1- phosphate (S1p).

Les récepteurs S1p jouent un rôle clé dans la circulation des lymphocytes (un type de globules blancs). Lorsqu'ils sont activés, ils permettent aux lymphocytes de quitter les ganglions lymphatiques et de migrer vers l'intestin où ils participent à l'inflammation. En se fixant sur ces récepteurs S1p, l'ozanimod, entraîne leur internalisation (ils « rentrent » dans la cellule) et deviennent inactifs. Les lymphocytes restent alors bloqués dans les ganglions lymphatiques et ne peuvent plus migrer vers l'intestin, ce qui permet de réduire l'inflammation intestinale.

L'ozanimod a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la sclérose en plaque en Europe en 2017 et en Suisse en 2020. Depuis, sa prescription a été élargie en Suisse et en Belgique pour la recto-colite hémorragique (RCH), en 2022. La prescription initiale et le renouvellement du médicament sont réservés aux spécialistes en gastroentérologie dans le cadre du traitement de la RCH. Il n'est pas commercialisé en France.

MODALITÉS D'UTILISATION

L'ozanimod s'administre **sous forme de comprimés**. Pendant la première semaine, dite de « titration », la dose est augmentée de manière progressive : 0.23 mg de J1 à J4, puis 0.46 mg de J5 à J7. A partir du 8^{ème} jour, la dose est fixe à 0.92 mg/j. En cas de réponse partielle, il n'est pas possible d'augmenter la dose.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Avant de débuter le traitement par l'ozanimod, il est nécessaire de s'assurer de l'absence de contre-indication, au moins temporaires, telles que :

- Une hypersensibilité à la substance active.
- Une tuberculose active, des infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes.
- Une insuffisance hépatique sévère.
- Un infarctus du myocarde, une symptomatologie d'angor instable, un accident vasculaire cérébral (AVC), une attaque ischémique transitoire (TIA), un épisode de décompensation cardiaque nécessitant une hospitalisation durant les 6 derniers mois ou une insuffisance cardiaque de degré NYHA III/ IV.
- Une histoire médicale ou la présence d'un bloc atrioventriculaire (AV) du deuxième ou troisième degré, un bloc sinuso-atrial ou une maladie du sinus, à l'exception des patients avec un pacemaker. Un 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 tels que les bêta-bloquants et les inhibiteurs calciques susceptibles de potentialiser la bradycardie.
- Un œdème maculaire.
- Grossesse et allaitement

Des mesures de contrôle particulières s'imposent avant de débiter le traitement :

- La réalisation d'un **électrocardiogramme** (ECG)
- La réalisation d'un examen sanguin avec tests hépatiques (transaminases, bilirubine) et numération formule sanguine comprenant le taux de lymphocytes
- Un examen ophtalmologique de la macula aussi appelé « fond d'œil » dans le but d'exclure la présence ou le développement d'un œdème maculaire chez les patients souffrant de diabète avec complication oculaires, uvéites ou une histoire de maladie rétinienne.
- La vérification des traitements concomitants pour exclure les interactions médicamenteuses potentielles
- La vérification du statut vaccinal du patient (cf. fiche vaccination)

SUIVI MÉDICAL

- Chez les patients qui n'ont pas de risque de maladie ophtalmologique (cf. paragraphe précédent), un examen ophtalmologique sera réalisé dans les 3 à 4 mois suivant l'initiation de l'ozanimod.
- Les enzymes hépatiques et la NFS sont à surveiller à 1, 3, 6, 9, 12 mois et puis régulièrement
- Pression artérielle et fréquence cardiaque à surveiller régulièrement pendant le traitement par ozanimod

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Aucune étude pertinente n'a été menée sur l'utilisation de l'ozanimod chez la femme enceinte. Par mesure de précaution, **l'utilisation de l'ozanimod pendant la grossesse est contre-indiquée.**

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser **une méthode de contraception efficace au cours du traitement avec l'ozanimod** et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. L'excrétion dans le lait maternel humain du l'ozanimod est inconnue. Un risque chez l'enfant allaité ne peut être exclu. Par mesure de précaution, **l'utilisation de l'ozanimod pendant l'allaitement est contre-indiquée.**

Aucune étude concernant l'impact éventuel sur la fertilité humaine n'a été menée.

RISQUES D'EFFETS SECONDAIRES

1. L'HYPERSENSIBILITÉ A L'OZANIMOD

Dans le cadre de l'expérience accumulée post-commercialisation, des cas d'hypersensibilité médicamenteuse associée à l'administration d'ozanimod ont été rapportés. L'angio-œdème et l'urticaire comptent parmi les réactions allergiques. En cas de réaction allergique grave ou anaphylactique, l'administration d'ozanimod doit être immédiatement interrompue.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

2. INFECTIONS

L'ozanimod augmente le risque d'infection bactérienne, mycobactérienne, virale, fongique et opportuniste au sens large, justifiant d'une surveillance rapprochée.

Une réactivation virale et des cas de réactivation du virus de l'herpès (par ex., zona) ont été observés au cours des études cliniques avec l'ozanimod. Chez les patients traités avec l'ozanimod, l'incidence du zona semble augmentée. Une sérologie contre le virus de la varicelle et du zona (VZV) est donc conseillée en l'absence de documentation d'une infection varicelleuse et de notion de vaccination antérieure. En cas de sérologie négative, **une prophylaxie antivirale par une vaccination (recombinant uniquement) pratiquée idéalement un mois avant l'introduction du traitement** est recommandée.

Des infections ont été observées sous ozanimod sans qu'il soit toujours certain qu'elles étaient directement en rapport avec ce traitement.

D'autres facteurs tels que la maladie elle-même ou les autres traitements, tels que les corticoïdes lorsqu'ils sont pris en même temps, peuvent favoriser la survenue d'infections. Il s'agit habituellement d'infections courantes : infections dentaires, infections virales des voies aériennes, rhinopharyngites, sinusites.

Du fait de la modification de l'immunité induite par l'ozanimod, il peut s'agir d'infections plus graves en rapport avec la baisse des défenses immunitaires. Un avis médical auprès de votre généraliste et/ou gastroentérologue est donc nécessaire en cas de **fièvre**.

3. LYMPHOPENIE

L'ozanimod va, en raison de son mécanisme d'action, diminuer le nombre de globules blancs circulants, et en particulier les lymphocytes. En cas de lymphopénie $< 200 /\text{mm}^3$ le traitement doit être interrompu au moins temporairement. La reprise du traitement pourra être envisagée si la valeur atteint $> 500/\text{mm}^3$. En cas de leucopénie et/ou de lymphopénie moins importante, il est possible de poursuivre avec une éventuelle réduction posologique.

4. EFFETS SECONDAIRES CARDIAQUES

Le début du traitement par l'ozanimod nécessite une augmentation progressive de la dose via le kit de démarrage de 7 jours sans quoi le traitement pourrait entraîner une forte **baisse de la fréquence cardiaque (bradycardie)**. La fréquence cardiaque doit être réévaluée régulièrement durant le traitement, ainsi que la pression artérielle.

5. ATTEINTE HÉPATIQUE

Des perturbations des tests hépatiques peuvent survenir chez les patients sous ozanimod. Par conséquent le traitement par ozanimod nécessite un suivi biologique régulier comprenant un bilan hépatique. Le traitement doit être interrompu en cas de confirmation d'atteinte hépatique significative. La reprise ou non du traitement sera décidée par votre médecin.

6. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'administration concomitante d'ozanimod avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase et des **inducteurs du cytochrome CYP2C8** (par exemple, la rifampicine) est déconseillée.

Un traitement par des médicaments tels que les bêta-bloquants et les inhibiteurs calciques susceptibles de potentialiser la bradycardie.

A noter l'absence d'effets secondaires (suspectés, accumulation de la sérotonine) lors de l'utilisation combinée de l'ozanimod avec les antidépresseurs sérotoninergiques (IRS/IRNS).

Informations importantes

Pour toute question concernant votre traitement ou l'évolution de votre maladie, consultez votre gastroentérologue. Il sera en mesure d'adapter votre prise en charge à votre situation personnelle.

La prise régulière et scrupuleuse de votre traitement est nécessaire à son efficacité. Si vous éprouvez des difficultés dans ce domaine, parlez-en à votre gastroentérologue.

Déclarer les effets indésirables : les effets indésirables liés au traitement – et même s'ils sont mentionnés dans cette fiche ou dans la notice du médicament - doivent être déclarés à l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) directement sur le site www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir d'avantage d'informations sur la sécurité du médicament et permettez une veille permanente.

Cette fiche a une vocation strictement informative et pédagogique. Elle ne se substitue ni à la notice officielle du médicament, ni au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) en vigueur, ni à une consultation médicale. Les décisions thérapeutiques relèvent exclusivement de votre médecin.