

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zeposia 0,23 mg σκληρά καψάκια
Zeposia 0,46 mg σκληρά καψάκια
Zeposia 0,92 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Zeposia 0,23 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει υδροχλωρική οζανιμόδη, ισοδύναμη με 0,23 mg οζανιμόδης.

Zeposia 0,46 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει υδροχλωρική οζανιμόδη, ισοδύναμη με 0,46 mg οζανιμόδης.

Zeposia 0,92 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει υδροχλωρική οζανιμόδη, ισοδύναμη με 0,92 mg οζανιμόδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Zeposia 0,23 mg σκληρά καψάκια

Ανοικτό γκρι αδιαφανές σκληρό καψάκιο, 14,3 mm, με τυπωμένο με μαύρο μελάνι το «OZA» στο κάλυμμα και το «0.23 mg» στο σώμα.

Zeposia 0,46 mg σκληρά καψάκια

Ανοικτού γκρι αδιαφανούς σώματος και πορτοκαλί αδιαφανούς καλύμματος σκληρό καψάκιο, 14,3 mm, με τυπωμένο με μαύρο μελάνι το «OZA» στο κάλυμμα και το «0.46 mg» στο σώμα.

Zeposia 0,92 mg σκληρά καψάκια

Πορτοκαλί αδιαφανές σκληρό καψάκιο, 14,3 mm, με τυπωμένο με μαύρο μελάνι το «OZA» στο κάλυμμα και το «0.92 mg» στο σώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πολλαπλή σκλήρυνση

Το Zerosia ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΥΔΠΣ) με ενεργή νόσο όπως ορίζεται από κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά.

Ελκώδης κολίτιδα

Το Zerosia ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως βαριάς μορφής ενεργό ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία είτε στη συμβατική θεραπεία είτε σε έναν βιολογικό παράγοντα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διαχείριση της πολλαπλής σκλήρυνσης (ΠΣ) ή της ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 0,92 mg οζανιμόδης άπαξ ημερησίως.

Το αρχικό δοσολογικό σχήμα κλιμάκωσης της οζανιμόδης από την Ημέρα 1 έως την Ημέρα 7 απαιτείται και φαίνεται παρακάτω στον Πίνακα 1. Έπειτα από την 7ήμερη κλιμάκωση δόσης, η άπαξ ημερησίως δόση είναι 0,92 mg, ξεκινώντας από την Ημέρα 8.

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα κλιμάκωσης

Ημέρες 1 – 4	0,23 mg άπαξ ημερησίως
Ημέρες 5 – 7	0,46 mg άπαξ ημερησίως
Ημέρα 8 και εφεξής	0,92 mg άπαξ ημερησίως

Επανάραξη της θεραπείας έπειτα από τη διακοπή της

Το ίδιο δοσολογικό σχήμα κλιμάκωσης που περιγράφεται στον Πίνακα 1 συνιστάται όταν η θεραπεία διακόπτεται για:

- 1 ή περισσότερες ημέρες κατά τη διάρκεια των πρώτων 14 ημερών θεραπείας.
- περισσότερες από 7 διαδοχικές ημέρες μεταξύ της Ημέρας 15 και της Ημέρας 28 της θεραπείας.
- περισσότερες από 14 διαδοχικές ημέρες μετά την Ημέρα 28 της θεραπείας.

Αν η διακοπή της θεραπείας είναι μικρότερης διάρκειας από την παραπάνω, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται με την επόμενη δόση, όπως είχε προγραμματιστεί.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ενήλικες ηλικίας άνω των 55 ετών και ηλικιωμένος πληθυσμός

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με ΥΔΠΣ ηλικίας > 55 ετών και για ασθενείς με ΕΚ ηλικίας ≥ 65 ετών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 55 ετών. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς με ΠΣ ηλικίας άνω των 55 ετών και σε ασθενείς με ΕΚ ηλικίας άνω των 65 ετών, δεδομένου ότι υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα και πιθανότητα αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στον συγκεκριμένο πληθυσμό, ιδιαίτερα με τη μακροχρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με ήπια ή μέτρια χρόνια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A ή B κατά Child-Pugh) συνιστάται να ολοκληρώσουν το 7ήμερο σχήμα κλιμάκωσης δόσης και κατόπιν να λαμβάνουν 0,92 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα (βλ. παράγραφο 5.2).

Η οζανιμόδη δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) δεν πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με οζανιμόδη (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Zerosia σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα καψάκια μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ανοσοανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς οι οποίοι τους τελευταίους 6 μήνες εμφάνισαν έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ), ασταθή στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ), μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια που απαιτεί νοσηλεία ή καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III/IV κατά την Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης (NYHA).
- Ασθενείς με ιστορικό ή παρουσία δεύτερου βαθμού κολποκοιλιακού (ΑV) αποκλεισμού τύπου II ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού ή συνδρόμου νοσούντος φλεβόκομβου εκτός εάν ο ασθενής έχει λειτουργικό βηματοδότη.
- Βαριάς μορφής ενεργές λοιμώξεις, ενεργές χρόνιες λοιμώξεις, όπως ηπατίτιδα και φυματίωση (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ενεργές κακοήθειες.
- Βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh).
- Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης οι οποίες δε χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Βραδυαρρυθμία

Έναρξη θεραπείας με οζανιμόδη

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με οζανιμόδη, θα πρέπει να διενεργείται ΗΚΓ σε όλους τους ασθενείς ώστε να προσδιορίζεται η παρουσία τυχόν προϋπαρχουσών καρδιακών ανωμαλιών. Στους ασθενείς με ορισμένες προϋπάρχουσες παθήσεις, συνιστάται η παρακολούθηση μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης (βλ. παρακάτω).

Η έναρξη της οζανιμόδης μπορεί να οδηγήσει σε παροδικές μειώσεις της καρδιακής συχνότητας (HR) (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1) και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να ακολουθείται το αρχικό δοσολογικό σχήμα κλιμάκωσης προκειμένου να επιτευχθεί η δόση συντήρησης (0,92 mg) την ημέρα 8 (βλ. παράγραφο 4.2).

Μετά την αρχική δόση οζανιμόδης των 0,23 mg, η μείωση της HR ξεκίνησε την Ώρα 4, με τη μεγαλύτερη μέση μείωση να σημειώνεται την Ώρα 5, επιστρέφοντας προς την αρχική τιμή την Ώρα 6. Με συνεχή κλιμάκωση της δόσης, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές μειώσεις της HR. Δεν παρατηρήθηκαν καρδιακές συχνότητες χαμηλότερες των 40 παλμών το λεπτό. Αν είναι απαραίτητο, η

επαγόμενη από την οζανιμόδη μείωση της HR μπορεί να αναστραφεί με παρεντερικές δόσεις ατροπίνης ή ισοπρεναλίνης.

Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την έναρξη της οζανιμόδης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κάποιο βήτα αναστολέα ή αναστολέα των διαύλων ασβεστίου (π.χ. διλτιαζέμη και βεραπαμίλη) λόγω της πιθανότητας πρόσθετης επίδρασης στη μείωση της HR. Η θεραπεία με βήτα αναστολείς και αναστολείς των διαύλων ασβεστίου μπορεί να ξεκινά σε ασθενείς που λαμβάνουν σταθερές δόσεις οζανιμόδης.

Η συγχορήγηση οζανιμόδης σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν βήτα αναστολέα σε συνδυασμό με έναν αναστολέα των διαύλων ασβεστίου δεν έχει μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.5).

Παρακολούθηση μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης σε ασθενείς με ορισμένες προϋπάρχουσες καρδιακές παθήσεις

Λόγω του κινδύνου παροδικών μειώσεων της HR με την έναρξη της οζανιμόδης, συνιστάται παρακολούθηση για 6 ώρες μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης για σημεία και συμπτώματα συμπτωματικής βραδυκαρδίας σε ασθενείς με HR ηρεμίας <55 bpm, δεύτερου βαθμού [τύπου I κατά Mobitz] κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται με ωριαία μέτρηση των σφυγμών και της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια αυτής της 6ώρης περιόδου. Συνιστάται ΗΚΓ πριν από αυτήν την 6ώρη περίοδο, καθώς και στο τέλος της.

Επιπλέον παρακολούθηση συνιστάται σε ασθενείς εάν στις 6 ώρες μετά τη δόση:

- η καρδιακή συχνότητα είναι χαμηλότερη των 45 bpm
- η τιμή της καρδιακής συχνότητας είναι η χαμηλότερη μετά τη δόση, υποδηλώνοντας ότι μπορεί να μην έχει σημειωθεί ακόμα η μέγιστη μείωση της HR
- υπάρχουν στοιχεία νεοεμφανιζόμενου κολποκοιλιακού αποκλεισμού δεύτερου βαθμού ή υψηλότερου στο ΗΚΓ που διενεργείται 6 ώρες μετά τη δόση
- έχουν διάστημα QTc ≥ 500 msec

Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη διαχείριση και η παρακολούθηση να συνεχίζεται έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα/ευρήματα. Αν απαιτείται θεραπεία, η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της νύχτας και η 6ώρη περίοδος παρακολούθησης θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά τη δεύτερη δόση της οζανιμόδης.

Θα πρέπει να λαμβάνεται συμβουλή καρδιολόγου πριν από την έναρξη της οζανιμόδης στους εξής ασθενείς ώστε να αποφασιστεί αν μπορεί να γίνει ασφαλής έναρξη της οζανιμόδης και για να προσδιοριστεί η καταλληλότερη στρατηγική παρακολούθησης

- ιστορικό καρδιακής ανακοπής, εγκεφαλοαγγειακής νόσου, μη ελεγχόμενης υπέρτασης ή βαριάς μορφής μη θεραπευμένης υπνικής άπνοιας, ιστορικό υποτροπιαζόντων συγκοπτικών επεισοδίων ή συμπτωματικής βραδυκαρδίας,
- προϋπάρχουσα σημαντική παράταση του διαστήματος QT (QTc μεγαλύτερο από 500 msec) ή άλλοι κίνδυνοι παράτασης του QT, και ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα πέραν των βήτα αναστολέων και των αναστολέων των διαύλων ασβεστίου, τα οποία ενδέχεται να επιτείνουν τη βραδυκαρδία,
- ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα κατηγορίας Ia (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή κατηγορίας III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη), τα οποία έχουν συσχετιστεί με περιπτώσεις κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου σε ασθενείς με βραδυκαρδία, δεν έχουν μελετηθεί με την οζανιμόδη.

Ηπατική λειτουργία

Αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν οζανιμόδη (βλ. παράγραφο 4.8).

Πριν από την έναρξη θεραπείας με οζανιμόδη, θα πρέπει να είναι διαθέσιμες πρόσφατες (δηλ. εντός των τελευταίων 6 μηνών) μετρήσεις των τρανσαμινασών και της χολερυθρίνης. Ελλείψει κλινικών συμπτωμάτων, τα επίπεδα των ηπατικών τρανσαμινασών και της χολερυθρίνης θα πρέπει να

ελέγχονται τους Μήνες 1, 3, 6, 9 και 12 της θεραπείας και, στη συνέχεια, περιοδικά. Αν οι ηπατικές τρανσαμινάσες αυξηθούν άνω του 5πλάσιου του ULN, θα πρέπει να ξεκινά συχνότερος έλεγχος. Αν επιβεβαιωθούν τιμές ηπατικών τρανσαμινασών άνω του 5πλάσιου του ULN, η θεραπεία με οζανιμόδη θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά εκ νέου μόνο αφού οι τιμές των ηπατικών τρανσαμινασών επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα.

Στους ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα δηλωτικά ηπατικής δυσλειτουργίας, όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία ή ίκτερο ή/και σκουρόχρωμα ούρα, θα πρέπει να ελέγχονται τα ηπατικά ένζυμα, και η θεραπεία με οζανιμόδη θα πρέπει να διακόπτεται εφόσον επιβεβαιωθεί σημαντική ηπατική βλάβη. Η επανέναρξη της θεραπείας θα εξαρτηθεί από το κατά πόσο θα προσδιοριστεί κάποια άλλη αιτία ηπατικής βλάβης και από τα οφέλη που θα αποκομίσει ο ασθενής από την επανέναρξη της θεραπείας έναντι των κινδύνων επανεμφάνισης της ηπατικής δυσλειτουργίας. Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων ηπατικών ενζύμων κατά τη λήψη οζανιμόδης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η οζανιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριάς μορφής προϋπάρχουσα ηπατική βλάβη (κατηγορία C κατά Child-Pugh) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

Ανοσοκατασταλτικές επιδράσεις

Η οζανιμόδη ασκεί ανοσοκατασταλτική δράση η οποία προδιαθέτει τους ασθενείς σε κίνδυνο για λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων, ενώ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένων των δερματικών. Οι ιατροί θα πρέπει να παρακολουθούν προσεκτικά τους ασθενείς, ειδικά εκείνους με συνυπάρχουσες παθήσεις ή γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως η προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Αν πιθανολογείται αυτός ο κίνδυνος, το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας θα πρέπει να μελετάται από τον ιατρό κατά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.3).

Λοιμώξεις

Η οζανιμόδη προκαλεί μια μέση μείωση του αριθμού των περιφερικών λεμφοκυττάρων περίπου στο 45% της αρχικής τους τιμής λόγω αναστρέψιμης κατακράτησης των λεμφοκυττάρων στους λεμφικούς ιστούς. Ως εκ τούτου, η οζανιμόδη ενδέχεται να αυξήσει την ευαισθησία σε λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Πριν από την έναρξη της οζανιμόδης, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη μία πρόσφατη (δηλ. διενεργηθείσα εντός 6 μηνών ή μετά τη διακοπή προηγούμενης θεραπείας για την ΠΣ ή την ΕΚ) γενική εξέταση αίματος (CBC), συμπεριλαμβανομένου του αριθμού λεμφοκυττάρων.

Συνιστάται επίσης η περιοδική διενέργεια γενικής εξέτασης αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εφόσον επιβεβαιωθεί απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων $<0,2 \times 10^9/l$, θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία με οζανιμόδη, έως ότου το επίπεδο επανέλθει σε $>0,5 \times 10^9/l$, όπου μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της οζανιμόδης.

Η έναρξη χορήγησης οζανιμόδης σε ασθενείς με οποιαδήποτε ενεργή λοίμωξη θα πρέπει να καθυστερεί μέχρι την αποδρομή της λοίμωξης.

Θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως στον ιατρό τους τυχόν συμπτώματα λοίμωξης. Θα πρέπει να εφαρμόζονται αποτελεσματικές διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές στους ασθενείς με συμπτώματα λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αν κάποιος ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να μελετάται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με οζανιμόδη.

Λόγω του ότι μπορεί να χρειαστούν έως και 3 μήνες για την απομάκρυνση της οζανιμόδης από τον οργανισμό μετά τη διακοπή λήψης της, η παρακολούθηση για λοιμώξεις θα πρέπει να συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Προηγούμενη και ταυτόχρονη θεραπεία με αντινεοπλασματικές, μη κορτικοστεροειδικές ανοσοκατασταλτικές ή ανοσορρυθμιστικές θεραπείες

Σε κλινικές μελέτες της ΠΣ και της ΕΚ, οι ασθενείς που λάμβαναν οζανιμόδη δεν έπρεπε να λαμβάνουν ταυτόχρονα αντινεοπλασματικές, μη κορτικοστεροειδικές ανοσοκατασταλτικές (π.χ. αζαθειοπρίνη και 6-μερκαπτοπουρίνη στην ΕΚ) ή ανοσορρυθμιστικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΠΣ και της ΕΚ. Η ταυτόχρονη χρήση της οζανιμόδης με οποιαδήποτε από αυτές τις θεραπείες θα αναμενόταν να αυξήσει τον κίνδυνο ανοσοκαταστολής και θα πρέπει να αποφεύγεται.

Σε κλινικές μελέτες της ΕΚ, η ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών επιτρεπόταν και δε φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της οζανιμόδης. Ωστόσο, τα μακροχρόνια δεδομένα σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση της οζανιμόδης με κορτικοστεροειδή εξακολουθούν να είναι περιορισμένα. Κατά τη μετάβαση στην οζανιμόδη από ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος ημίσειας ζωής και ο τρόπος δράσης προκειμένου να αποφεύγεται η πρόσθετη επίδραση στο ανοσοποιητικό, ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο επανενεργοποίησης της νόσου.

Η οζανιμόδη μπορεί, σε γενικές γραμμές, να ξεκινήσει αμέσως μετά τη διακοπή της ιντερφερόνης (IFN).

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)

Η PML είναι μια ευκαιριακή ιογενής λοίμωξη του εγκεφάλου η οποία προκαλείται από τον ιό John Cunningham (JCV), εμφανίζεται συνήθως σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο ή σε βαριάς μορφής αναπηρία. PML έχει αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρυθμιστές του υποδοχέα S1P, συμπεριλαμβανομένης της οζανιμόδης, και άλλες θεραπείες για την ΠΣ και την ΕΚ. Η λοίμωξη από JCV με αποτέλεσμα την εμφάνιση PML έχει συσχετιστεί με ορισμένους παράγοντες κινδύνου (π.χ. πολυθεραπεία με ανοσοκατασταλτικά, βαρέως ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς). Τα συνήθη συμπτώματα που σχετίζονται με την PML ποικίλουν, εξελίσσονται εντός μερικών ημερών έως μερικών εβδομάδων και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία στη μία πλευρά του σώματος ή αδεξιότητα των άκρων, διαταραχή της όρασης, καθώς και μεταβολές της σκέψης, της μνήμης και του προσανατολισμού οδηγώντας σε σύγχυση και μεταβολές στην προσωπικότητα.

Οι ιατροί θα πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για κλινικά συμπτώματα ή ευρήματα MRI που μπορεί να είναι δηλωτικά PML. Τα ευρήματα MRI μπορεί να είναι φανερά πριν από τα κλινικά σημεία ή συμπτώματα. Αν πιθανολογείται PML, η θεραπεία με οζανιμόδη θα πρέπει να αναστέλλεται έως ότου αποκλειστεί το ενδεχόμενο ύπαρξης PML. Εφόσον η νόσος επιβεβαιωθεί, η θεραπεία με οζανιμόδη θα πρέπει να διακόπτεται.

Εμβολιασμοί

Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια εμβολιασμών σε ασθενείς που λαμβάνουν οζανιμόδη. Η χρήση ζώντων εξασθενημένων εμβολίων θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία με οζανιμόδη.

Εάν απαιτείται χορήγηση ζώντων εξασθενημένων εμβολίων, αυτή θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 1 μήνα πριν από την έναρξη της οζανιμόδης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με οζανιμόδη, συνιστάται εμβολιασμός έναντι του ιού ανεμοβλογιάς ζωστήρα (VZV) σε ασθενείς χωρίς τεκμηριωμένη ανοσία στον VZV.

Δερματικά νεοπλάσματα

Το ήμισυ των νεοπλασμάτων που αναφέρθηκαν με την οζανιμόδη στις ελεγχόμενες μελέτες φάσης 3 της ΠΣ αποτελούνταν από μη μελανωματικές δερματικές κακοήθειες, με το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα να αποτελεί το πιο συχνό εμφανιζόμενο δερματικό νεόπλασμα και που αναφέρθηκε με

παρόμοια ποσοστά εμφάνισης στις συνδυασμένες ομάδες της οζανιμόδης (0,2%, 3 ασθενείς) και της IFN β-1a (0,1%, 1 ασθενής).

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οζανιμόδη στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΕΚ, ένας ασθενής (0,2%) είχε καρκίνωμα του δέρματος από πλακώδες επιθήλιο στην περίοδο επαγωγής, ενώ ένας ασθενής (0,4%) είχε βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, στην περίοδο συντήρησης. Δεν υπήρξαν περιπτώσεις σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Δεδομένης της ύπαρξης του δυνητικού κινδύνου κακοήθων δερματικών εξεργασιών, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με οζανιμόδη θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να μην εκτίθενται στο ηλιακό φως χωρίς προστασία. Αυτοί οι ασθενείς δε θα πρέπει να υποβάλλονται σε ταυτόχρονη φωτοθεραπεία με ακτινοβολία UV Β ή φωτοχημειοθεραπεία PUVA.

Οίδημα της ωχράς κηλίδας

Οίδημα της ωχράς κηλίδας με ή χωρίς οφθαλμικά συμπτώματα παρατηρήθηκε με την οζανιμόδη (βλ. παράγραφο 4.8) σε ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου ή συννοσηρότητες.

Οι ασθενείς με ιστορικό ραγοειδίτιδας ή σακχαρώδους διαβήτη ή υποκείμενης/συνυπάρχουσας αμφιβληστροειδοπάθειας διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο οιδήματος της ωχράς κηλίδας (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ραγοειδίτιδα ή ιστορικό αμφιβληστροειδοπάθειας να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική αξιολόγηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με οζανιμόδη και σε επαναληπτικές αξιολογήσεις κατά τη λήψη της θεραπείας.

Οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμικά συμπτώματα οιδήματος της ωχράς κηλίδας θα πρέπει να αξιολογούνται και, εφόσον η νόσος επιβεβαιωθεί, η θεραπεία με οζανιμόδη θα πρέπει να διακόπτεται. Η απόφαση για το αν θα πρέπει να γίνει επανέναρξη της οζανιμόδης μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων πρέπει να λαμβάνει υπόψη τα δυνητικά οφέλη και τους κινδύνους για τον εκάστοτε ασθενή.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Το PRES είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την αιφνίδια έναρξη έντονης κεφαλαλγίας, σύγχυσης, επιληπτικών κρίσεων και απώλειας της όρασης. Τα συμπτώματα του PRES είναι συνήθως αναστρέψιμα, αλλά μπορεί να εξελιχθούν σε ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή σε εγκεφαλική αιμορραγία. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές της ΠΣ με την οζανιμόδη, αναφέρθηκε μία περίπτωση PRES σε έναν ασθενή με σύνδρομο Guillain-Barré. Εφόσον πιθανολογείται PRES, η θεραπεία με οζανιμόδη θα πρέπει να διακόπτεται.

Επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΠΣ και της ΕΚ, υπέρταση αναφέρθηκε συχνότερα σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με οζανιμόδη απ' ό,τι σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με IFN β-1a EM (ΠΣ) ή εικονικό φάρμακο (ΕΚ) και σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα οζανιμόδη και SSRI ή SNRI (βλ. παράγραφο 4.8). Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οζανιμόδη.

Επιδράσεις στο αναπνευστικό

Η οζανιμόδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με βαριάς μορφής αναπνευστική νόσο, πνευμονική ίνωση και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση της οζανιμόδης με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO) ή επαγωγέα του CYP2C8 (ριφαμπικίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Λόγω του κινδύνου για το έμβρυο, η οζανιμόδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δε χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο για το έμβρυο, πρέπει να έχουν αρνητική δοκιμασία κύησης και πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6 και τις πληροφορίες που περιέχονται στον κατάλογο ελέγχου επαγγελματία υγείας).

Επιστροφή της ενεργότητας της νόσου της ΠΣ (επανεμφάνιση) μετά τη διακοπή της οζανιμόδης

Έχει αναφερθεί σπάνια βαριάς μορφής παρόξυνση της νόσου, συμπεριλαμβανομένης επανεμφάνισης της νόσου, μετά τη διακοπή άλλου ρυθμιστή του υποδοχέα S1P. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα βαριάς μορφής παρόξυνσης της νόσου μετά τη διακοπή της θεραπείας με οζανιμόδη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρατηρούνται για σχετικά σημεία πιθανής βαριάς μορφής παρόξυνσης ή επιστροφής της υψηλής ενεργότητας της νόσου μετά τη διακοπή της οζανιμόδης και θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία ανάλογα με τις ανάγκες.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση αναστολέων της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP) στην οζανιμόδη

Η συγχορήγηση της οζανιμόδης με κυκλοσπορίνη, έναν ισχυρό αναστολέα της BCRP, δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση στην οζανιμόδη και στους μείζονες ενεργούς μεταβολίτες της (CC112273 και CC1084037).

Επίδραση αναστολέων του CYP2C8 στην οζανιμόδη

Η συγχορήγηση γεμφιβροζίλης (ενός ισχυρού αναστολέα του CYP2C8) 600 mg δις ημερησίως σε σταθερή κατάσταση και εφάπαξ δόσης οζανιμόδης 0,46 mg αύξησε την έκθεση (AUC) των μειζόνων ενεργών μεταβολιτών κατά περίπου 47% έως 69%. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση της οζανιμόδης με ισχυρούς αναστολείς του CYP2C8 (π.χ. γεμφιβροζίλη, κλοπιδογρέλη).

Επίδραση επαγωγέων του CYP2C8 στην οζανιμόδη

Η συγχορήγηση ριφαμπικίνης (ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A και της P-gp και μέτριου επαγωγέα του CYP2C8) 600 mg άπαξ ημερησίως σε σταθερή κατάσταση και εφάπαξ δόσης οζανιμόδης 0,92 mg μείωσε την έκθεση (AUC) των μειζόνων ενεργών μεταβολιτών κατά περίπου 60% μέσω επαγωγής του CYP2C8, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη κλινική ανταπόκριση. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση επαγωγέων του CYP2C8 (δηλ. ριφαμπικίνης) με την οζανιμόδη (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης (MAO) στην οζανιμόδη

Η πιθανότητα κλινικής αλληλεπίδρασης με αναστολείς της MAO δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο, η συγχορήγηση με αναστολείς της MAO-B μπορεί να μειώσει την έκθεση των μειζόνων ενεργών μεταβολιτών και μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη κλινική ανταπόκριση. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση αναστολέων της MAO (π.χ. σελεργιλίνης, φαινελζίνης) με την οζανιμόδη (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις της οζανιμόδης σε φαρμακευτικά προϊόντα που επιβραδύνουν την καρδιακή συχνότητα ή την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα (π.χ. βήτα αναστολείς ή αναστολείς των διαύλων ασβεστίου)

Σε υγιή άτομα, μια εφάπαξ δόση της οζανιμόδης 0,23 mg με σταθερής κατάστασης μακράς δράσης προπρανολόλη 80 mg άπαξ ημερησίως ή διλτιαζέμη 240 mg άπαξ ημερησίως δεν οδήγησε σε καμία επιπλέον κλινικά σημαντική μεταβολή της HR και του διαστήματος PR σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία είτε με προπρανολόλη είτε με διλτιαζέμη. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την έναρξη της οζανιμόδης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κάποιον βήτα αναστολέα ή αναστολέα των διαύλων ασβεστίου (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη βραδυκαρδία και αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα (τα οποία έχουν συσχετιστεί με περιπτώσεις κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου σε ασθενείς με βραδυκαρδία) δεν έχουν μελετηθεί με την οζανιμόδη.

Εμβολιασμός

Κατά τη διάρκεια και για έως και 3 μήνες μετά τη θεραπεία με οζανιμόδη, οι εμβολιασμοί ενδέχεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί. Η χρήση ζώντων εξασθενημένων εμβολίων ενδέχεται να ενέχει τον κίνδυνο λοιμώξεων και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια και για έως και 3 μήνες μετά τη θεραπεία με οζανιμόδη (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντινεοπλασματικές, ανοσορρυθμιστικές ή μη κορτικοστεροειδικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες

Λόγω του κινδύνου προσθετικών επιδράσεων στο ανοσοποιητικό, δεν θα πρέπει να συγχορηγούνται αντινεοπλασματικές, ανοσορρυθμιστικές ή μη κορτικοστεροειδικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη στις γυναίκες

Το Zeposia αντενδείκνυται στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες δε χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.3). Ως εκ τούτου, πριν από την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης και θα πρέπει να παρέχεται συμβουλευτική αναφορικά με τον κίνδυνο για το έμβρυο. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οζανιμόδη και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Συγκεκριμένα μέτρα περιλαμβάνονται επίσης στον κατάλογο ελέγχου επαγγελματία υγείας. Αυτά τα μέτρα πρέπει να εφαρμόζονται πριν συνταγογραφηθεί η οζανιμόδη σε γυναίκες ασθενείς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Όταν γίνεται διακοπή της θεραπείας με οζανιμόδη για τον προγραμματισμό μιας εγκυμοσύνης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανή επιστροφή της ενεργότητας της νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα από τη χρήση της οζανιμόδης στις έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένων της απώλειας του εμβρύου και των ανωμαλιών του εμβρύου, ειδικότερα δυσπλασιών των αιμοφόρων αγγείων, γενικευμένου οιδήματος (ανά σάρκα) και έκτοπων όρχεων και αποκλίνουσας θέσης σπονδύλων

(βλέπε παράγραφο 5.3). Η 1-φωσφορική σφιγγοσίνη είναι γνωστό ότι συμμετέχει στον αγγειακό σχηματισμό κατά την εμβρυογένεση (βλ. παράγραφο 5.3).

Συνεπώς, το Zeposia αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3). Το Zeposia θα πρέπει να διακόπτεται 3 μήνες πριν από τον προγραμματισμό μιας εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4). Αν μια γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το Zeposia πρέπει να διακοπεί. Πρέπει να δίνονται ιατρικές συμβουλές σχετικά με τον κίνδυνο σχετιζόμενων με τη θεραπεία επιβλαβών επιδράσεων στο έμβρυο και θα πρέπει να πραγματοποιούνται εξετάσεις υπερηχογραφίας.

Θηλασμός

Η οζανιμόδη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο γάλα ζώων που λάμβαναν θεραπεία κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω του ενδεχόμενου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στην οζανιμόδη/στους μεταβολίτες σε θηλάζοντα βρέφη, οι γυναίκες που λαμβάνουν οζανιμόδη δεν πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη γονιμότητα στον άνθρωπο. Σε μελέτες σε ζώα, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Zeposia δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (> 5%) σε ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών της ΠΣ και της ΕΚ σε ενήλικες είναι ρινοφαρυγγίτιδα, αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) αυξημένη και γ-γλουταμυλοτρανσφεράση (GGT) αυξημένη.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σχετίζονταν με αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (1,1%) στις κλινικές μελέτες της ΠΣ. Αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας εμφανίστηκαν στο 0,4% των ασθενών, στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΕΚ.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο για τους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση και ελκώδη κολίτιδα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οζανιμόδη παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) και συχνότητα για όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Εντός κάθε SOC και ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $< 1/1\ 000$).

Πίνακας 2: Σύνοψη ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες της ΠΣ και της ΕΚ

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα
	Συχνές	Φαρυγγίτιδα, λοίμωξη της αναπνευστικής οδού ιογενής, ουρολοίμωξη*, έρπης ζωστήρας, απλός έρπης
	Σπάνιες	Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Λεμφοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένων του εξανθήματος και της κνίδωσης*)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Οίδημα της ωχράς κηλίδας**
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Βραδυκαρδία*
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση*†, ορθοστατική υπόταση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Περιφερικό οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Αλανινική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, γ-γλουταμυλοτρανσφεράση αυξημένη, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, δοκιμασία πνευμονικής λειτουργίας παθολογική ***

*Τουλάχιστον μία από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκε ως σοβαρή

† Περιλαμβάνει την υπέρταση, την ιδιοπαθή υπέρταση και την αυξημένη αρτηριακή πίεση (βλ. παράγραφο 4.4).

** για τους ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4)

***συμπεριλαμβανομένων της μειωμένης δοκιμασίας πνευμονικής λειτουργίας, της παθολογικής σπυρομέτρησης, της μειωμένης δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας, της μειωμένης διαχυτικής ικανότητας μονοξειδίου του άνθρακα, του μειωμένου ταχέως εκπνεόμενου όγκου

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Σε κλινικές μελέτες της ΠΣ, αυξήσεις της ALT έως 5πλάσιες του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN) ή μεγαλύτερες σημειώθηκαν στο 1,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οζανιμόδη 0,92 mg και στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν IFN β-1a EM. Αυξήσεις 3πλάσιες του ULN ή μεγαλύτερες σημειώθηκαν στο 5,5% των ασθενών που έλαβαν οζανιμόδη και στο 3,1% των ασθενών που έλαβαν IFN β-1a EM. Ο διάμεσος χρόνος έως την 3πλάσια αύξηση του ULN ήταν 6 μήνες. Η πλειονότητα (79%) των ασθενών συνέχισε τη θεραπεία με οζανιμόδη με τις τιμές να επιστρέφουν στο <3πλάσιο του ULN εντός περίπου 24 εβδομάδων. Η οζανιμόδη διεκόπη λόγω επιβεβαιωμένης αύξησης άνω της 5πλάσιας του ULN. Συνολικά, το ποσοστό διακοπής λόγω αυξήσεων στα ηπατικά ένζυμα ήταν το 1,1% των ασθενών με ΠΣ που έλαβαν οζανιμόδη 0,92 mg και το 0,8% των ασθενών που ελάμβαναν IFN β-1a EM.

Στις κλινικές μελέτες της ΕΚ, κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής, αυξήσεις της ALT έως 5πλάσιες του ULN ή μεγαλύτερες σημειώθηκαν στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οζανιμόδη 0,92 mg και στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ενώ στην περίοδο συντήρησης αυξήσεις σημειώθηκαν στο 0,9% των ασθενών και σε κανέναν ασθενή, αντίστοιχα. Στην περίοδο επαγωγής, αυξήσεις της ALT έως 3πλάσιες του ULN ή μεγαλύτερες σημειώθηκαν στο 2,6% των ασθενών με ΕΚ που έλαβαν θεραπεία με οζανιμόδη 0,92 mg και στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, ενώ στην περίοδο συντήρησης αυξήσεις σημειώθηκαν στο 2,3% των ασθενών και σε κανέναν ασθενή, αντίστοιχα. Σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΕΚ, η πλειονότητα (96%) των ασθενών με ALT μεγαλύτερη από το 3πλάσιο του ULN

συνέχισαν τη θεραπεία με οζανιμόδη με τις τιμές να επιστρέφουν σε λιγότερο από το 3πλάσιο του ULN εντός περίπου 2 έως 4 εβδομάδων.

Συνολικά, το ποσοστό διακοπής λόγω αυξήσεων στα ηπατικά ένζυμα ήταν 0,4% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οζανιμόδη 0,92 mg και μηδενικό στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΕΚ.

Βραδυαρρυθμία

Μετά την αρχική δόση της οζανιμόδης 0,23 mg, η μέγιστη μέση μείωση από την αρχική τιμή στην HR σε καθιστή/ύπτια θέση έλαβε χώρα την Ώρα 5 την ημέρα 1 (μείωση κατά 1,2 bpm στις κλινικές μελέτες της ΠΣ και κατά 0,7 bpm στις κλινικές μελέτες της ΕΚ), επιστρέφοντας προς την αρχική τιμή την Ώρα 6. Με συνεχή κλιμάκωση της δόσης, δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές μειώσεις της HR.

Σε κλινικές μελέτες της ΠΣ, βραδυκαρδία αναφέρθηκε στο 0,5% των ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με οζανιμόδη έναντι του 0% των ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με IFN β-1a EM την ημέρα έναρξης της θεραπείας (Ημέρα 1). Μετά την Ημέρα 1, η επίπτωση της βραδυκαρδίας ήταν 0,8% για την οζανιμόδη έναντι 0,7% για την IFN β-1a EM. (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς που εμφάνισαν βραδυκαρδία ήταν σε γενικές γραμμές ασυμπτωματικοί. Δεν παρατηρήθηκαν καρδιακές συχνότητες κάτω των 40 παλμών ανά λεπτό.

Σε κλινικές μελέτες της ΠΣ, πρώτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός αναφέρθηκε στο 0,6% (5/882) των ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με οζανιμόδη έναντι του 0,2% (2/885) των ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με IFN β1a EM. Από τις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν με την οζανιμόδη, το 0,2% αναφέρθηκε την Ημέρα 1 και το 0,3% αναφέρθηκε μετά την Ημέρα 1.

Σε κλινικές μελέτες της ΕΚ, κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής, βραδυκαρδία αναφέρθηκε την ημέρα έναρξης της θεραπείας (Ημέρα 1), στο 0,2% των ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με οζανιμόδη και σε κανέναν από τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Μετά την Ημέρα 1, βραδυκαρδία αναφέρθηκε στο 0,2% των ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με οζανιμόδη. Κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης, δεν αναφέρθηκε βραδυκαρδία.

Αυξημένη αρτηριακή πίεση

Σε κλινικές μελέτες της ΠΣ, οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με οζανιμόδη είχαν μια μέση αύξηση περίπου 1-2 mm Hg στη συστολική πίεση έναντι των ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με IFN β-1a EM και περίπου 1 mm Hg στη διαστολική πίεση έναντι των ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με IFN β-1a EM. Η αύξηση στη συστολική πίεση ανιχνεύθηκε για πρώτη φορά περίπου 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας και παρέμεινε σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Τα σχετιζόμενα με την υπέρταση συμβάντα (υπέρταση, ιδιοπαθής υπέρταση και αρτηριακή πίεση αυξημένη) αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 4,5% των ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με οζανιμόδη 0,92 mg και στο 2,3% των ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με IFN β1a EM.

Σε κλινικές μελέτες της ΕΚ, κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής, οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με οζανιμόδη είχαν μέση αύξηση 1,4 mm Hg στη συστολική πίεση έναντι του εικονικού φαρμάκου (3,7 έναντι 2,3 mm Hg) και 1,7 mm Hg στη διαστολική πίεση έναντι του εικονικού φαρμάκου (2,3 έναντι 0,6 mm Hg). Κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης, οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με οζανιμόδη είχαν μια μέση αύξηση 3,6 mm Hg στη συστολική πίεση έναντι του εικονικού φαρμάκου (5,1 έναντι 1,5 mm Hg) και 1,4 mm Hg στη διαστολική πίεση έναντι του εικονικού φαρμάκου (2,2 έναντι 0,8 mm Hg).

Υπέρταση αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 1,2% των ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με οζανιμόδη 0,92 mg και σε κανέναν από τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο στην περίοδο επαγωγής. Στην περίοδο συντήρησης, αναφέρθηκε υπέρταση στο 2,2% των ασθενών σε κάθε σκέλος θεραπείας. Υπερτασική κρίση αναφέρθηκε σε δύο ασθενείς που ελάμβαναν οζανιμόδη, οι οποίοι ανάρρωσαν χωρίς διακοπή της θεραπείας, και σε έναν ασθενή που ελάμβανε εικονικό φάρμακο.

Μείωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων στο αίμα

Στις κλινικές μελέτες της ΠΣ, το 3,3% των ασθενών και στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες της ΕΚ, το 3% των ασθενών εμφάνισαν αριθμούς λεμφοκυττάρων κάτω από $0,2 \times 10^9/l$ με τις τιμές να επανέρχονται, σε γενικές γραμμές, σε πάνω από $0,2 \times 10^9/l$ ενώ παρέμεναν σε θεραπεία με οζανιμόδη.

Λοιμώξεις

Σε κλινικές μελέτες της ΠΣ, το συνολικό ποσοστό λοιμώξεων (35%) με την οζανιμόδη 0,92 mg ήταν παρόμοιο με αυτό της IFN β-1a EM. Το συνολικό ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοιο μεταξύ της οζανιμόδης (1%) και της IFN β-1a EM (0,8%) σε κλινικές μελέτες της ΠΣ.

Σε κλινικές μελέτες της ΕΚ, κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής, το συνολικό ποσοστό λοιμώξεων και το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με οζανιμόδη ή εικονικό φάρμακο ήταν παρόμοια (9,9% έναντι 10,7% και 0,8% έναντι 0,4%, αντίστοιχα). Κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης, το συνολικό ποσοστό λοιμώξεων στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με οζανιμόδη ήταν υψηλότερο απ' ό,τι στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (23% έναντι 12%), ενώ το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοιο (0,9% έναντι 1,8%).

Η οζανιμόδη αύξησε τον κίνδυνο ερπητικών λοιμώξεων, λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και ουρολοιμώξεων.

Ερπητικές λοιμώξεις

Σε κλινικές μελέτες της ΠΣ, έρπης ζωστήρας αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν οζανιμόδη 0,92 mg και στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν IFN β-1a EM.

Σε κλινικές μελέτες της ΕΚ, έρπης ζωστήρας αναφέρθηκε στο 0,4% των ασθενών που έλαβαν οζανιμόδη 0,92 mg και σε κανέναν από τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στην περίοδο επαγωγής. Στην περίοδο συντήρησης, έρπης ζωστήρας αναφέρθηκε στο 2,2% των ασθενών που έλαβαν οζανιμόδη 0,92 mg και στο 0,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Καμία από αυτές τις λοιμώξεις δεν ήταν σοβαρή ή διάχυτη.

Αναπνευστικό σύστημα

Ελάσσονες δοσοεξαρτώμενες μειώσεις του ταχέως εκπνεόμενου όγκου σε 1 δευτερόλεπτο (FEV1) και στη δυναμική ζωτική χωρητικότητα (FVC) παρατηρήθηκαν με τη θεραπεία με οζανιμόδη. Τους μήνες 3 και 12 της θεραπείας στις κλινικές μελέτες της ΠΣ, οι διάμεσες μεταβολές από την αρχική τιμή στον FEV1 (την FVC) στην ομάδα της οζανιμόδης 0,92 mg ήταν $-0,07 l$ και $-0,1 l$ ($-0,05 l$ και $-0,065 l$) αντίστοιχα, με μικρότερες μεταβολές από την αρχική τιμή στην ομάδα της IFN β-1a (FEV1: $-0,01 l$ και $-0,04 l$, FVC: $0,00 l$ και $-0,02 l$).

Όπως και στις κλινικές μελέτες της ΠΣ, μικρές μέσες μειώσεις στις δοκιμασίες της πνευμονικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν με την οζανιμόδη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (FEV1 και FVC) κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών της ΕΚ, στην περίοδο επαγωγής. Δεν υπήρξαν περαιτέρω μειώσεις με την πιο μακροχρόνια θεραπεία με οζανιμόδη, στην περίοδο συντήρησης, και αυτές οι μικρές μεταβολές στις δοκιμασίες της πνευμονικής λειτουργίας ήταν αναστρέψιμες στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου στο εικονικό φάρμακο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Παρακολουθείτε τους ασθενείς με υπερδοσολογία της οζανιμόδης για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης καθ' όλη τη διάρκεια της νύκτας. Απαιτούνται τακτικές μετρήσεις της HR και της αρτηριακής πίεσης, ενώ θα πρέπει να διενεργούνται ΗΚΓ (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Η επαγόμενη από την οζανιμόδη μείωση της HR μπορεί να αναστραφεί με παρεντερική ατροπίνη ή ισοπρεναλίνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, εκλεκτικά ανοσοκατασταλτικά, κωδικός ATC: L04AA38

Μηχανισμός δράσης

Η οζανιμόδη είναι ισχυρός τροποποιητής των υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1P), ο οποίος δεσμεύεται με υψηλή συγγένεια με τους υποδοχείς 1 και 5 της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης. Η δράση της οζανιμόδης στους υποδοχείς S1P₂, S1P₃ και S1P₄ είναι ελάχιστη ή μηδενική. *In vitro*, η οζανιμόδη και οι μείζονες ενεργοί μεταβολίτες της επέδειξαν παρόμοια δράση και εκλεκτικότητα για τους S1P₁ και S1P₅. Ο μηχανισμός με τον οποίο η οζανιμόδη ασκεί θεραπευτική δράση στην ΠΣ και την ΕΚ είναι άγνωστος, αλλά ενδέχεται να περιλαμβάνει την ελάττωση της μετανάστευσης των λεμφοκυττάρων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) και το έντερο.

Η επαγόμενη από την οζανιμόδη μείωση των λεμφοκυττάρων στην περιφερική κυκλοφορία έχει διαφορικές επιδράσεις στους υποπληθυσμούς των λευκοκυττάρων, με μεγαλύτερες μειώσεις στα κύτταρα που συμμετέχουν στην επίκτητη ανοσολογική ανταπόκριση. Η οζανιμόδη επηρεάζει ελάχιστα τα κύτταρα που συμμετέχουν στην εγγενή ανοσολογική ανταπόκριση, τα οποία συνεισφέρουν στην ανοσοεπιτήρηση.

Η οζανιμόδη μεταβολίζεται εκτενώς στον άνθρωπο, σχηματίζοντας μια σειρά κυκλοφορούντων ενεργών μεταβολιτών, συμπεριλαμβανομένων δύο μείζονων μεταβολιτών (βλ. παράγραφο 5.2). Στον άνθρωπο, περίπου το 94% της έκθεσης στις κυκλοφορούσες συνολικές ενεργές ουσίες αντιπροσωπεύεται από την οζανιμόδη (6%) και τους δύο μείζονες μεταβολίτες, τον CC112273 (73%) και τον CC1084037 (15%) (βλ. παράγραφο 5.2).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μείωση των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα

Σε ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο κλινικές μελέτες της ΠΣ και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες της ΕΚ, οι μέσοι αριθμοί των λευκοκυττάρων μειώθηκαν περίπου στο 45% της αρχικής τιμής έως τους 3 μήνες (κατά προσέγγιση μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων στο αίμα $0,8 \times 10^9/l$) και παρέμειναν σταθεροί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οζανιμόδη. Μετά τη διακοπή της οζανιμόδης 0,92 mg, ο διάμεσος χρόνος έως την αποκατάσταση των λεμφοκυττάρων περιφερικού αίματος στο φυσιολογικό εύρος ήταν περίπου 30 ημέρες, με περίπου το 80% έως το 90% των ασθενών να επανέρχονται στο φυσιολογικό εντός 3 μηνών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Μείωση της καλπροτεκτίνης κοπράνων (FCP)

Στους ασθενείς με ΕΚ, η θεραπεία με οζανιμόδη οδήγησε σε μείωση του φλεγμονώδους δείκτη, της καλπροτεκτίνης κοπράνων (FCP), κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής, η οποία στη συνέχεια διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης.

Καρδιακή συχνότητα και καρδιακός ρυθμός

Η οζανιμόδη μπορεί να προκαλέσει παροδική μείωση της HR κατά την έναρξη χορήγησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Αυτή η αρνητική χρονοτρόπος επίδραση σχετίζεται, σε επίπεδο

μηχανισμού, με την ενεργοποίηση των διαύλων καλίου εσωτερικής ανόρθωσης συζευγμένων με G πρωτεΐνες (GIRK) μέσω της διέγερσης των υποδοχέων $5P_1$ από την οζανιμόδη και τους ενεργούς μεταβολίτες της, που οδηγεί σε κυτταρική υπερπόλωση και μειωμένη διεγερσιμότητα με τη μέγιστη επίδραση στην HR να παρατηρείται εντός 5 ωρών από τη χορήγηση δόσης. Λόγω του λειτουργικού του ανταγωνισμού στους υποδοχείς $5P_1$, ένα σχήμα κλιμάκωσης δόσης με οζανιμόδη 0,23 mg, ακολουθούμενη από 0,46 mg και 0,92 mg διαδοχικά απευαισθητοποιεί τους διαύλους GIRK μέχρι να επιτευχθεί η δόση συντήρησης. Μετά την περίοδο κλιμάκωσης της δόσης, με συνεχή χορήγηση οζανιμόδης, η HR επιστρέφει στην αρχική τιμή.

Δυναμικό παράτασης του διαστήματος QT

Σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με σύνθετες και εικονικό φάρμακο, διεξοδική μελέτη του διαστήματος QT, η οποία χρησιμοποίησε ένα διάρκειας 14 ημερών σχήμα κλιμάκωσης δόσης 0,23 mg ημερησίως για 4 ημέρες, 0,46 mg ημερησίως για 3 ημέρες, 0,92 mg ημερησίως για 3 ημέρες και 1,84 mg ημερησίως για 4 ημέρες σε υγιή άτομα, δεν παρατηρήθηκαν στοιχεία παράτασης του διαστήματος QTc, όπως καταδείχθηκε από το ανώτατο όριο του μονόπλευρου 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (CI) το οποίο ήταν κάτω από τα 10 ms. Η ανάλυση συγκέντρωσης-QTc για την οζανιμόδη και τους μείζονες ενεργούς μεταβολίτες CC112273 και CC1084037, με χρήση δεδομένων από μια άλλη μελέτη φάσης 1, έδειξε ότι το ανώτατο όριο του 95% CI για το παραγόμενο από το μοντέλο διάστημα QTc (διορθωμένο ως προς το εικονικό φάρμακο και την τιμή έναρξης) κάτω από τα 10 ms στις μέγιστες συγκεντρώσεις επιτεύχθηκε με δόσεις οζανιμόδης $\geq 0,92$ mg άπαξ ημερησίως.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Πολλαπλή σκλήρυνση

Η οζανιμόδη αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, διπλού εικονικού φαρμάκου, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο κλινικές δοκιμές με παρόμοιο σχεδιασμό και καταληκτικά σημεία, σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα ΠΣ (ΥΔΠΣ). Η μελέτη 1 – SUNBEAM, ήταν μια διάρκειας 1 έτους μελέτη με ασθενείς οι οποίοι συνέχιζαν την καθορισμένη θεραπεία πέραν του μήνα 12 έως την ολοκλήρωση της μελέτης από τον τελευταίο ενταχθέντα ασθενή. Η μελέτη 2 – RADIANCE ήταν μια μελέτη διάρκειας 2 ετών.

Η δόση της οζανιμόδης ήταν 0,92 mg και 0,46 mg χορηγούμενη από του στόματος άπαξ ημερησίως, με μια δόση έναρξης 0,23 mg τις ημέρες 1-4, ακολουθούμενη από μια κλιμάκωση στα 0,46 mg τις ημέρες 5-7 και ακολουθούμενη από την καθορισμένη δόση την ημέρα 8 και εφεξής. Η δόση της IFN β -1a, του ενεργού παράγοντα σύγκρισης, ήταν 30 mcg χορηγούμενα ενδομυϊκώς άπαξ εβδομαδιαίως.

Αμφότερες οι μελέτες συμπεριέλαβαν ασθενείς με ενεργή νόσο όπως ορίστηκε από την ύπαρξη τουλάχιστον μίας υποτροπής εντός του προηγούμενου έτους ή μίας υποτροπής εντός των προηγούμενων δύο ετών με στοιχεία τουλάχιστον μιας Gd προσλαμβάνουσας (GdE) βλάβης το προηγούμενο έτος και βαθμολογίας στη Διευρυμένη Κλίμακα Κατάστασης Αναπηρίας (EDSS) από 0 έως 5,0.

Νευρολογικές αξιολογήσεις διενεργούνταν κατά την έναρξη, κάθε 3 μήνες και κατά τον χρόνο πιθανολογούμενης υποτροπής. Τομογραφίες MRI διενεργούνταν κατά την έναρξη (μελέτες 1 και 2), στους 6 μήνες (SUNBEAM), στο 1 έτος (μελέτες 1 και 2) και στα 2 έτη (RADIANCE).

Το κύριο αποτέλεσμα τόσο της μελέτης SUNBEAM όσο και της μελέτης RADIANCE ήταν το ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών (ARR) εντός της περιόδου θεραπείας (τουλάχιστον 12 μηνών) για τη μελέτη SUNBEAM και 24 μηνών για τη μελέτη RADIANCE. Τα κύρια δευτερεύοντα μέτρα έκβασης περιελάμβαναν 1) τον αριθμό νέων ή διευρυνόμενων υπέρπυκνων βλαβών στην T2 ακολουθία της MRI εντός διαστήματος 12 και 24 μηνών, 2) τον αριθμό των GdE βλαβών στην T1 ακολουθία της MRI εντός διαστήματος 12 και 24 μηνών, και 3) τον χρόνο έως την επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας, η οποία οριζόταν ως αύξηση τουλάχιστον 1 βαθμού στη βαθμολογία EDSS από την αρχική αξιολόγηση, η οποία παρέμεινε σταθερή για 12 εβδομάδες. Η επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας αξιολογήθηκε προοπτικά σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών 1 και 2. Στη μελέτη SUNBEAM, 1.346 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για τη λήψη οζανιμόδης 0,92 mg (n = 447), οζανιμόδης 0,46 mg (n = 451) ή IFN β -1a EM (n = 448). Τη μελέτη ολοκλήρωσε το 94% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οζανιμόδη 0,92 mg, το 94% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οζανιμόδη 0,46 mg και το 92% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με IFN β -1a EM. Στη μελέτη RADIANCE, 1.313 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για τη λήψη οζανιμόδης 0,92 mg (n = 433),

οζανιμόδης 0,46 mg (n = 439) ή IFN β-1a EM (n = 441). Τη μελέτη ολοκλήρωσε το 90% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οζανιμόδη 0,92 mg, το 85% των ασθενών που έλαβε θεραπεία με οζανιμόδη 0,46 mg και το 85% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με IFN β-1a EM. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στις 2 μελέτες είχαν μέση ηλικία τα 35,5 έτη (εύρος 18-55), το 67% εξ αυτών ήταν γυναίκες, ενώ ο μέσος χρόνος από την εμφάνιση των συμπτωμάτων της ΠΣ ήταν τα 6,7 έτη. Η διάμεση βαθμολογία EDSS κατά την έναρξη ήταν 2,5. Περίπου το ένα τρίτο των ασθενών είχε λάβει κάποια τροποποιητική της νόσου θεραπεία (DMT), κατά κύριο λόγο ιντερφερόνη ή οξική γλατιραμέρη. Κατά την έναρξη, ο μέσος αριθμός υποτροπών μέσα στο προηγούμενο έτος ήταν 1,3, ενώ το 45% των ασθενών είχε μία ή περισσότερες Gd προσλαμβάνουσες βλάβες στην T1 ακολουθία (μέση τιμή 1,7).

Τα αποτελέσματα των μελετών SUNBEAM και RADIANCE παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Η αποτελεσματικότητα έχει καταδειχθεί για την οζανιμόδη 0,92 mg με τη σχέση δόσης-αποτελέσματος που παρατηρήθηκε για τα καταληκτικά σημεία της μελέτης, τα οποία παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Η κατάδειξη της αποτελεσματικότητας για τα 0,46 mg ήταν λιγότερο ισχυρή, καθώς αυτή η δόση δεν έδειξε σημαντική επίδραση για το κύριο καταληκτικό σημείο στη μελέτη RADIANCE λαμβανόμενης υπόψη της προτιμώμενης στρατηγικής αρνητικού διωνυμικού μοντέλου.

Πίνακας 3: Κύρια κλινικά καταληκτικά σημεία και καταληκτικά σημεία MRI στους ασθενείς με ΥΠΣ από τη μελέτη 1 - SUNBEAM και τη μελέτη 2 - RADIANCE

Καταληκτικά σημεία	SUNBEAM (≥ 1 έτος)*		RADIANCE (2 έτη)	
	Οζανιμόδη 0,92 mg (n = 447) %	IFN β-1a EM 30 mcg (n = 448) %	Οζανιμόδη 0,92 mg (n = 433) %	IFN β-1a EM 30 mcg (n = 441) %
Κλινικά καταληκτικά σημεία				
Ετησιοποιημένο ποσοστό υποτροπών (Κύριο καταληκτικό σημείο)	0,181	0,350	0,172	0,276
Σχετική μείωση	48% (p<0,0001)		38% (p<0,0001)	
Ποσοστό ασθενών ελεύθερων υποτροπής**	78% (p = 0,0002) ¹	66%	76% (p = 0,0012) ¹	64%
Ποσοστό με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της αναπηρίας στους 3 μήνες (CDP) ^{†2} Αναλογία κινδύνου (95% CI)	7,6% οζανιμόδη έναντι 7,8% IFN β-1a EM 0,95 (0,679, 1,330)			
Ποσοστό με CDP στους 6 μήνες ^{†2#} Αναλογία κινδύνου (95% CI)	5,8% οζανιμόδη έναντι 4,0% IFN β-1a EM 1,413 (0,922, 2,165)			
Καταληκτικά σημεία MRI				
Μέσος αριθμός νέων ή διευρυνόμενων υπέρπυκνων βλαβών στην T2 ακολουθία της MRI ³	1,465	2,836	1,835	3,183
Σχετική μείωση	48% (p<0,0001)		42% (p<0,0001)	
Μέσος αριθμός Gd προσλαμβάνουσών βλαβών στην T1 ακολουθία ⁴	0,160	0,433	0,176	0,373
Σχετική μείωση	63% (p<0,0001)		53% (p<0,0006)	

* Η μέση διάρκεια ήταν 13,6 μήνες

** Ονομαστική τιμή p για τα καταληκτικά σημεία που δεν συμπεριλήφθηκαν στον ιεραρχικό έλεγχο υπόθεσης και δεν προσαρμόστηκαν για πολλαπλότητα

[†]Ως εξέλιξη της αναπηρίας ορίζεται η αύξηση κατά 1 βαθμό στη βαθμολογία EDSS, επιβεβαιωμένη 3 μήνες ή 6 μήνες αργότερα

[#] Σε μια εκ των υστέρων ανάλυση της CDP 6 μηνών που περιλάμβανε δεδομένα από την επέκταση ανοικτής επισήμανσης (μελέτη 3), βρέθηκε ότι η HR (95% CI) ήταν 1,040 (0,730, 1,482).

¹ Τεστ Log-rank

² Προοπτικού σχεδιασμού συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών 1 και 2

³ Σε διάστημα 12 μηνών για τη μελέτη 1 και σε διάστημα 24 μηνών για τη μελέτη 2

⁴ Στους 12 μήνες για τη μελέτη 1 και στους 24 μήνες για τη μελέτη 2

Στις μελέτες SUNBEAM και RADIANCE, η θεραπεία με οζανιμόδη 0,92 mg οδήγησε σε μειώσεις της μέσης ποσοστιαίας μεταβολής από την έναρξη στον κανονικοποιημένο όγκο του εγκεφάλου συγκριτικά με την IFN β-1a EM (0,41% έναντι -0,61%, και 0,71% έναντι -0,94%, αντίστοιχα, ονομαστική τιμή $p < 0,0001$ για αμφότερες τις μελέτες).

Στις μελέτες εντάχθηκαν πρωτοθεραπευόμενοι και μη πρωτοθεραπευόμενοι με DMT ασθενείς με ενεργή νόσο, όπως ορίστηκε από κλινικά ή απεικονιστικά χαρακτηριστικά. Εκ των υστέρων αναλύσεις πληθυσμών ασθενών με διαφορετικά επίπεδα ενεργότητας νόσου κατά την έναρξη, συμπεριλαμβανομένης της ενεργού και της πολύ ενεργού νόσου, έδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα της οζανιμόδης στα κλινικά και απεικονιστικά καταληκτικά σημεία ήταν συνεπής με τον συνολικό πληθυσμό.

Μακροπρόθεσμα δεδομένα

Ασθενείς που ολοκλήρωναν τις φάσεις 3 μελέτες SUNBEAM και RADIANCE μπορούσαν να εισέλθουν σε μια μελέτη επέκτασης ανοικτής επισήμανσης (Μελέτη 3 - DAYBREAK). Στους 751 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά στη λήψη οζανιμόδης 0,92 mg και υποβλήθηκαν σε θεραπεία για έως και 3 χρόνια, το (προσαρμοσμένο) ARR ήταν 0,124 μετά το 2^ο έτος θεραπείας.

Ελκώδης κολίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της οζανιμόδης αξιολογήθηκαν σε δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες [TRUENORTH-I (περίοδος επαγωγής) και TRUENORTH-M (περίοδος συντήρησης)] σε ενήλικες ασθενείς, ηλικίας κάτω των 75 ετών, με μέτρια έως βαριάς μορφής ενεργό ελκώδη κολίτιδα. Η μελέτη TRUENORTH-I περιλάμβανε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε λήψη οζανιμόδης 0,92 mg ή εικονικού φαρμάκου. Η περίοδος επαγωγής διάρκειας 10 εβδομάδων (TRUENORTH-I) ακολούθηθηκε από μια τυχαιοποιημένη περίοδο απόσυρσης συντήρησης διάρκειας 42 εβδομάδων (TRUENORTH-M) για συνολικά 52 εβδομάδες θεραπείας. Η οζανιμόδη χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία (δηλαδή χωρίς ταυτόχρονη χρήση βιολογικών παραγόντων και μη κορτικοστεροειδικών ανοσοκατασταλτικών θεραπειών) για την ΕΚ.

Η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς με μέτριας έως βαριάς μορφής ενεργό ελκώδη κολίτιδα που ορίστηκε κατά την έναρξη (εβδομάδα 0) ως βαθμολογία Mayo της τάξης του 6 έως 12, συμπεριλαμβανομένης υποβαθμολογίας Mayo ≥ 2 για την ενδοσκόπηση.

TRUENORTH-I (μελέτη επαγωγής)

Στη μελέτη TRUENORTH-I, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε στην οζανιμόδη 0,92 mg χορηγούμενη από του στόματος άπαξ ημερησίως ($n = 429$) είτε στο εικονικό φάρμακο ($n = 216$) ξεκινώντας με τιτλοποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς ελάμβαναν συγχρηγούμενα αμινοσαλικυλικά (π.χ. μεσαλαζίνη 71%, σουλφασαλαζίνη 13%) ή/και από του στόματος κορτικοστεροειδή (33%) σε σταθερή δόση πριν από και κατά τη διάρκεια της περιόδου επαγωγής.

Το 30% των ασθενών είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία στους αποκλειστές TNF. Εξ αυτών των ασθενών που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες, το 63% έλαβαν τουλάχιστον δύο ή περισσότερους βιολογικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των αποκλειστών TNF, το 36% δεν ανταποκρίθηκαν ποτέ σε τουλάχιστον έναν αποκλειστή TNF, το 65% παρουσίασαν απώλεια της ανταπόκρισης σε έναν αποκλειστή TNF και το 47% έλαβαν έναν αποκλειστή των υποδοχέων ιντεγκρίνης (π.χ. βεδολιζουμάμπη). Το 41% των ασθενών δεν ανταποκρίθηκαν ή/και είχαν δυσανεξία σε ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες. Κατά την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς είχαν διάμεση βαθμολογία Mayo 9, το 65% των ασθενών είχαν βαθμολογία μικρότερη ή ίση του 9 και το 35% είχαν βαθμολογία μεγαλύτερη του 9.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση την εβδομάδα 10 και τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την εβδομάδα 10 ήταν η κλινική ανταπόκριση, η ενδοσκοπική βελτίωση και η επούλωση του βλεννογόνου.

Σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οζανιμόδη πέτυχαν κλινική ύφεση, κλινική ανταπόκριση, ενδοσκοπική βελτίωση και επούλωση του βλεννογόνου συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 10 όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Αναλογία ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας στην περίοδο επαγωγής από τη μελέτη TRUENORTH-I (την εβδομάδα 10)

	Οζανιμόδη 0,92 mg (N = 429)		Εικονικό φάρμακο (N = 216)		% Διαφοράς θεραπείας ^α (95% CI)
	n	%	n	%	
Κλινική ύφεση^β	79	18%	13	6%	12% (7,5, 17,2)^{στ}
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	66/299	22%	10/151	7%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	13/130	10%	3/65	5%	
Κλινική ανταπόκριση^γ	205	48%	56	26%	22% (14,4, 29,3)^{στ}
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	157/299	53%	44/151	29%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	48/130	37%	12/65	19%	
Ενδοσκοπική βελτίωση^δ	117	27%	25	12%	16% (9,7, 21,7)^{στ}
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	97/299	32%	18/151	12%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	20/130	15%	7/65	11%	
Επούλωση βλεννογόνου^ε	54	13%	8	4%	9% (4,9, 12,9)^ς
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	47/299	16%	6/151	4%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	7/130	5%	2/65	3%	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, TNF = παράγοντας νέκρωσης όγκων.

^α Διαφορά θεραπείας (προσαρμοσμένη ως προς τους παράγοντες στρωματοποίησης της προηγούμενης έκθεσης σε αποκλειστή TNF και της χρήσης κορτικοστεροειδών κατά την έναρξη).

^β Η κλινική ύφεση ορίζεται ως: υποβαθμολογία αιμορραγίας του ορθού (RBS) = 0, υποβαθμολογία συχνότητας κενώσεων (SFS) ≤ 1 (και μείωση κατά ≥ 1 βαθμό από την αρχική τιμή SFS) και υποβαθμολογία ενδοσκόπησης ≤ 1 βαθμό χωρίς ευθρυπτότητα.

^γ Η κλινική ανταπόκριση ορίζεται ως μια μείωση από την έναρξη στη βαθμολογία Mayo 9 σημείων κατά ≥ 2 βαθμούς και ≥ 35%, καθώς και μείωση από την έναρξη στην τιμή RBS κατά ≥ 1 βαθμό ή απόλυτη τιμή RBS ≤ 1 βαθμό.

^δ Η ενδοσκοπική βελτίωση ορίζεται ως βαθμολογία Mayo για την ενδοσκόπηση της τάξης του ≤ 1 χωρίς ευθρυπτότητα.

^ε Η επούλωση του βλεννογόνου ορίζεται τόσο ως βαθμολογία Mayo για την ενδοσκόπηση της τάξης του ≤ 1 βαθμού χωρίς ευθρυπτότητα, όσο και ως ιστολογική ύφεση (βαθμολογία δείκτη Geboes < 2,0 η οποία υποδεικνύει απουσία ουδετερόφιλων στις επιθηλιακές κρύπτες ή την υποβλεννογόνια στοιβάδα, απουσία αύξησης των ηωσινόφιλων και απουσία καταστροφής κρυπτών, διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκώδους ιστού).

^{στ} p < 0,0001.

^ς p < 0,001.

Υποβαθμολογίες αιμορραγίας του ορθού (RBS) και συχνότητας κενώσεων (SFS)

Μειώσεις στις υποβαθμολογίες αιμορραγίας του ορθού και συχνότητας κενώσεων παρατηρήθηκαν ήδη από την εβδομάδα 2 (δηλ. 1 εβδομάδα μετά την ολοκλήρωση της απαιτούμενης 7ήμερης τιτλοποίησης της δόσης) στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με οζανιμόδη. Μια ονομαστικά σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ατόμων πέτυχε ύφεση των συμπτωμάτων, που ορίζεται ως RBS=0 και SFS ≤1 με μείωση ≥1 από την αρχική τιμή, με την οζανιμόδη 0,92 mg σε σχέση με το

εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 5 (27% έναντι 15%) και την εβδομάδα 10 της περιόδου επαγωγής (37,5% έναντι 18,5%).

Οι ασθενείς που είχαν μείωση από την αρχική τιμή στην SFS ή/και στην τιμή RBS κατά τουλάχιστον 1 μονάδα, αλλά δεν πέτυχαν κλινική ανταπόκριση ή κλινική ύφεση την εβδομάδα 10 της μελέτης TRUENORTH-I, είχαν ένα αυξημένο ποσοστό ύφεσης των συμπτωμάτων μετά από 5 επιπλέον εβδομάδες θεραπείας με οζανιμόδη, 21% (26/126). Το ποσοστό ύφεσης των συμπτωμάτων σε αυτούς τους ασθενείς συνέχισε να αυξάνεται κατά τη διάρκεια 46 επιπλέον εβδομάδων θεραπείας, 50% (41/82).

TRUENORTH-M (μελέτη συντήρησης)

Προκειμένου να τυχαιοποιηθούν στη θεραπεία στη μελέτη συντήρησης (TRUENORTH-M), οι ασθενείς έπρεπε να έχουν λάβει οζανιμόδη 0,92 mg και να έχουν επιδείξει κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 10 της περιόδου επαγωγής. Οι ασθενείς μπορούσαν να προέρχονται είτε από τη μελέτη TRUENORTH-I είτε από μια ομάδα που ελάμβανε οζανιμόδη 0,92 mg ανοιχτής επισήμανσης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (εκ νέου) με διπλά τυφλό τρόπο (αναλογία 1:1) σε λήψη οζανιμόδης 0,92 mg (n = 230) ή εικονικού φαρμάκου (n = 227) για 42 εβδομάδες. Η συνολική διάρκεια της μελέτης ήταν 52 εβδομάδες, συμπεριλαμβανομένων αμφοτέρων της περιόδου επαγωγής και της περιόδου συντήρησης. Οι αξιολογήσεις της αποτελεσματικότητας διενεργήθηκαν την εβδομάδα 52. Απαιτούνταν ταυτόχρονη χορήγηση αμινοσαλικυλικών για τη διατήρηση της σταθερότητας έως την εβδομάδα 52. Οι ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή έπρεπε να μειώσουν σταδιακά τη δόση τους μετά την είσοδό τους στην περίοδο συντήρησης.

Κατά την είσοδο στη μελέτη, το 35% των ασθενών βρισκόταν σε κλινική ύφεση, το 29% των ασθενών ελάμβαναν κορτικοστεροειδή και το 31% των ασθενών είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία με αποκλειστές του TNF.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 5, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία των ασθενών που βρίσκονταν σε κλινική ύφεση την εβδομάδα 52. Τα κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την εβδομάδα 52 ήταν η αναλογία των ασθενών με κλινική ανταπόκριση, η ενδοσκοπική βελτίωση, η διατήρηση της κλινικής ύφεσης την εβδομάδα 52 στο υποσύνολο των ασθενών σε ύφεση την εβδομάδα 10, η ελεύθερη κορτικοστεροειδών κλινική ύφεση, η επούλωση του βλεννογόνου και η ανθεκτική κλινική ύφεση.

Πίνακας 5: Αναλογία ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας στην περίοδο συντήρησης στη μελέτη TRUENORTH-M (την εβδομάδα 52)

	Οζανιμόδη 0,92 mg (N = 230)		Εικονικό φάρμακο (N = 227)		% Διαφοράς θεραπείας ^α (95% CI)
	n	%	n	%	
Κλινική ύφεση^β	85	37%	42	19%	19% (10,8, 26,4)^θ
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	63/154	41%	35/158	22%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	22/76	29%	7/69	10%	
Κλινική ανταπόκριση^γ	138	60%	93	41%	19% (10,4, 28,0)^θ
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	96/154	62%	76/158	48%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	42/76	55%	17/69	25%	

	Οζανιμόδη 0,92 mg (N = 230)		Εικονικό φάρμακο (N = 227)		% Διαφοράς θεραπείας ^α (95% CI)
	n	%	n	%	
Ενδοσκοπική βελτίωση^δ	105	46%	60	26%	19% (11,0, 27,7)^ι
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	77/154	50%	48/158	30%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	28/76	37%	12/69	17%	
Διατήρηση κλινικής ύφεσης την εβδομάδα 52 στο υποσύνολο ασθενών με ύφεση την εβδομάδα 10^ε	41/79	52%	22/75	29%	24% (9,1, 38,6)^{ια}
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	37/64	58%	19/58	33%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	4/15	27%	3/17	18%	
Ελεύθερη κορτικοστεροειδών κλινική ύφεση^{στ}	73	32%	38	17%	15% (7,8, 22,6)^ι
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	55/154	36%	31/158	20%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	18/76	24%	7/69	10%	
Επούλωση βλεννογόνου^ς	68	30%	32	14%	16% (8,2, 22,9)^ι
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	51/154	33%	28/158	18%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	17/76	22%	4/69	6%	
Ανθεκτική κλινική ύφεση^η	41	18%	22	10%	8% (2,8, 13,6)^{ιβ}
Χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	37/154	24%	19/158	12%	
Προηγούμενη έκθεση σε αποκλειστή TNF	4/76	5%	3/69	4%	

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, TNF = παράγοντας νέκρωσης όγκων.

^α Διαφορά θεραπείας (προσαρμοσμένη ως προς τους παράγοντες στρωματοποίησης της κλινικής ύφεσης και της ταυτόχρονης χρήσης κορτικοστεροειδών την εβδομάδα 10).

^β Η κλινική ύφεση ορίζεται ως: RBS = 0 βαθμοί και SFS ≤ 1 βαθμό (και μείωση κατά ≥ 1 βαθμό από την αρχική τιμή SFS) και υποβαθμολογία ενδοσκόπησης ≤ 1 βαθμό χωρίς ευθρυπτότητα.

^γ Η κλινική ανταπόκριση ορίζεται ως: μείωση από την έναρξη στη βαθμολογία Mayo 9 σημείων κατά ≥ 2 βαθμούς και ≥ 35%, καθώς και μείωση από την έναρξη στην RBS κατά ≥ 1 βαθμό ή απόλυτη τιμή RBS ≤ 1 βαθμός.

^δ Η ενδοσκοπική βελτίωση ορίζεται ως: υποβαθμολογία ενδοσκόπησης ≤ 1 βαθμό χωρίς ευθρυπτότητα.

^ε Η διατήρηση της ύφεσης ορίζεται ως κλινική ύφεση την εβδομάδα 52 στο υποσύνολο ασθενών με κλινική ύφεση την εβδομάδα 10.

^{στ} Η ελεύθερη κορτικοστεροειδών ύφεση ορίζεται ως κλινική ύφεση την εβδομάδα 52 ενώ δεν γίνεται λήψη κορτικοστεροειδών για ≥ 12 εβδομάδες.

^ς Η επούλωση του βλεννογόνου ορίζεται ως βαθμολογία Mayo για την ενδοσκόπηση ≤ 1 βαθμό χωρίς ευθρυπτότητα και ιστολογική ύφεση (βαθμολογία δείκτη Geboes < 2,0 η οποία υποδεικνύει απουσία ουδετερόφιλων στις επιθηλιακές κρύπτες ή την υποβλεννογονία στοιβάδα, απουσία αύξησης των ηωσινόφιλων και απουσία καταστροφής κρυπτών, διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού).

^η ανθεκτική κλινική ύφεση ορίζεται ως η κλινική ύφεση την εβδομάδα 10 και την εβδομάδα 52 σε όλους τους ασθενείς που εισήλθαν στην περίοδο συντήρησης.

^θ p < 0,0001.

^ι p < 0,001.

^{ια} p = 0,0025.

^{ιβ} p = 0,0030.

Ελεύθερη στεροειδών επούλωση του βλεννογόνου και ελεύθερη στεροειδών (2 υποβαθμολογίες) ύφεση των συμπτωμάτων

Σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών που υποβάλλονταν συνεχόμενα σε θεραπεία με οζανιμόδη 0,92 mg έναντι ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου στο εικονικό φάρμακο πέτυχε ελεύθερη κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 12 εβδομάδες) ύφεση των συμπτωμάτων (42,2% στην οζανιμόδη έναντι 30,4% στο εικονικό φάρμακο) και ελεύθερη κορτικοστεροειδών (τουλάχιστον 12 εβδομάδες) ενδοσκοπική βελτίωση (40,0% στην οζανιμόδη έναντι 23,3% στο εικονικό φάρμακο) την εβδομάδα 52.

Ιστολογική ύφεση την εβδομάδα 10 και 52

Η ιστολογική ύφεση (ορίζεται ως βαθμολογία δείκτη Geboes < 2,0 μονάδες) αξιολογήθηκε την εβδομάδα 10 της μελέτης TRUENORTH-I και την εβδομάδα 52 της μελέτης TRUENORTH-M. Την εβδομάδα 10, μια σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με οζανιμόδη 0,92 mg πέτυχαν ιστολογική ύφεση (18%) συγκριτικά με τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (7%). Την εβδομάδα 52, παρατηρήθηκε διατήρηση αυτής της επίδρασης με σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία σε ιστολογική ύφεση στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οζανιμόδη 0,92 mg (34%) συγκριτικά με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (16%).

Μακροπρόθεσμα δεδομένα

Οι ασθενείς που δεν πέτυχαν κλινική ανταπόκριση στο τέλος της περιόδου επαγωγής, εμφάνισαν απώλεια της ανταπόκρισης στην περίοδο συντήρησης ή ολοκλήρωσαν τη μελέτη TRUENORTH ήταν επιλέξιμοι προς ένταξη σε μια μελέτη επέκτασης ανοικτής επισήμανσης (OLE) και έλαβαν οζανιμόδη 0,92 mg. Μεταξύ των ασθενών που εντάχθηκαν στην OLE, η κλινική ύφεση, η κλινική ανταπόκριση, η ενδοσκοπική βελτίωση και η ύφεση των συμπτωμάτων γενικά διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 142. Δεν εντοπίστηκαν νέες ανησυχίες για την ασφάλεια σε αυτήν τη μελέτη επέκτασης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα (με μέση διάρκεια θεραπείας τους 22 μήνες).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την οζανιμόδη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ΠΣ και την ΕΚ (βλέπε παράγραφο 4.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η οζανιμόδη μεταβολίζεται εκτενώς στον άνθρωπο, σχηματίζοντας μια σειρά κυκλοφορούντων ενεργών μεταβολιτών, συμπεριλαμβανομένων δύο μειζόνων ενεργών μεταβολιτών, των CC112273 και CC1084037, με παρόμοια δραστηριότητα και επιλεκτικότητα για τους S1P₁ και S1P₅ σε σχέση με τη μητρική ουσία. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) για την οζανιμόδη, τον CC112273 και τον CC1084037 αυξήθηκε αναλογικά εντός του δοσολογικού εύρους της οζανιμόδης 0,46 mg έως 0,92 mg (0,5 έως 1 φορά η συνιστώμενη δόση). Έπειτα από πολλαπλή χορήγηση δόσεων, περίπου το 94% της έκθεσης στις κυκλοφορούσες συνολικές ενεργές ουσίες αντιπροσωπεύεται από την οζανιμόδη (6%), τον CC112273 (73%) και τον CC1084037 (15%). Σε δόση 0,92 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως σε άτομα με ΥΔΠΣ, ο γεωμετρικός μέσος όρος [συντελεστής διακύμανσης (CV%)] C_{max} και AUC_{0-24h} σε σταθερή κατάσταση ήταν 231,6 pg/ml (37,2%) και 4 223 pg*h/ml (37,7%), αντίστοιχα, για την οζανιμόδη και 6 378 pg/ml (48,4%) και 132 861 pg*h/ml (45,6%), αντίστοιχα, για τον CC112273. Η C_{max} και η AUC_{0-24h} για τον CC1084037 είναι περίπου το 20% αυτών για τον CC112273. Οι παράγοντες που επηρεάζουν τον CC112273 ισχύουν και για τον CC1084037, καθώς αποτελούν αλληλομετατρέπόμενους μεταβολίτες. Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού υπέδειξε ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές σε αυτές τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα ΠΣ ή ΕΚ.

Απορρόφηση

Η T_{max} της οζανιμόδης είναι περίπου 6–8 ώρες. Η T_{max} του CC112273 είναι περίπου 10 ώρες.

Η χορήγηση της οζανιμόδης με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας δεν επηρέασε την έκθεση στην οζανιμόδη (C_{max} και AUC). Ως εκ τούτου, η οζανιμόδη μπορεί να ληφθεί ανεξαρτήτως γευμάτων.

Κατανομή

Ο μέσος (CV%) φαινόμενος όγκος κατανομής της οζανιμόδης (V_z/F) ήταν 5.590 l (27%), υποδηλώνοντας εκτενή κατανομή στους ιστούς. Η δέσμευση της οζανιμόδης στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος είναι περίπου 98,2%. Η δέσμευση των CC112273 και CC1084037 στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος είναι περίπου 99,8% και 99,3%, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Η οζανιμόδη μεταβολίζεται ευρέως από πολλαπλά μονοπάτια βιομετασχηματισμού, συμπεριλαμβανομένων της αλδεϋδικής αφυδρογονάσης και της αλκοολικής αφυδρογονάσης (ALDH/ADH), των ισομορφών 3A4 και 1A1 του κυτοχρώματος P450 (CYP), καθώς και της μικροχλωρίδας του γαστρεντερικού, ενώ κανένα μεμονωμένο ενζυμικό σύστημα δεν κυριαρχεί στον συνολικό μεταβολισμό. Έπειτα από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων, οι AUC των δύο μειζόνων ενεργών μεταβολιτών CC112273 και CC1084037 ξεπερνούσαν την AUC της οζανιμόδης κατά 13 φορές και 2,5 φορές, αντίστοιχα. *In vitro* μελέτες υπέδειξαν ότι η μονοαμινοξειδάση Β (MAO-B) ευθύνεται για τον σχηματισμό του CC112273 (μέσω ενός ενδιάμεσου ελάσσονος ενεργού μεταβολίτη, του RP101075), ενώ το CYP2C8 και οι οξειδοαναγωγάσες συμμετέχουν στον μεταβολισμό του CC112273. Ο CC1084037 σχηματίζεται απευθείας από τον CC112273 και υφίσταται αναστρέψιμο μεταβολισμό στον CC112273. Η αλληλομετατροπή αυτών των 2 ενεργών μεταβολιτών μεσολαβείται από καρβόνυλο-αναγωγάσες (CBR), την αλδο-κετο αναγωγάση (AKR) 1C1/1C2, ή/και την 3β- και την 11β-υδροξυστεροειδική αφυδρογονάση (HSD).

Αποβολή

Η μέση (CV%) φαινόμενη κάθαρση της από του στόματος οζανιμόδης ήταν περίπου 192 l/h (37%). Ο μέσος (CV%) χρόνος ημιζωής της οζανιμόδης στο πλάσμα ($t_{1/2}$) ήταν περίπου 21 ώρες (15%). Η σταθερή κατάσταση της οζανιμόδης επιτεύχθηκε εντός 7 ημερών, με την εκτιμώμενη αναλογία συσσώρευσης έπειτα από επανειλημμένη από του στόματος χορήγηση 0,92 mg άπαξ ημερησίως να είναι περίπου 2.

Ο βασικόμενος σε μοντέλο μέσος (CV%) αποτελεσματικός χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) του CC112273 ήταν περίπου 11 ημέρες (104%) στους ασθενείς με ΥΠΣ, με μέσο (CV%) χρόνο έως την σταθερή κατάσταση περίπου 45 ημερών (45%) και αναλογία συσσώρευσης περίπου 16 (101%) υποδεικνύοντας τον CC112273 ως επικρατέστερο της οζανιμόδης. Τα επίπεδα του CC112273 και του άμεσου, αλληλομετατροπόμενου μεταβολίτη του CC1084037 στο πλάσμα μειώθηκαν παράλληλα στην τελική φάση, αποδίδοντας παρόμοιους $t_{1/2}$ για αμφοτέρους τους μεταβολίτες. Η επίτευξη σταθερής κατάστασης και η αναλογία συσσώρευσης για τον CC1084037 αναμένονται να είναι παρόμοιες με αυτές του CC112273.

Έπειτα από εφάπαξ από του στόματος δόση 0,92 mg [14 C]-οζανιμόδης, περίπου το 26% και το 37% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε από τα ούρα και τα κόπρανα, αντίστοιχα, αποτελούμενη κατά κύριο λόγο από ανενεργούς μεταβολίτες. Οι συγκεντρώσεις της οζανιμόδης, του CC112273 και του CC1084037 στα ούρα ήταν αμελητέες, υποδεικνύοντας ότι η νεφρική κάθαρση δεν αποτελεί σημαντική οδό απέκκρισης για την οζανιμόδη, τον CC112273 και τον CC1084037.

Φαρμακοκινητική σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια ειδική δοκιμή για τη νεφρική δυσλειτουργία, έπειτα από εφάπαξ από του στόματος δόση 0,23 mg της οζανιμόδης, οι εκθέσεις (AUC_{last}) για την οζανιμόδη και τον CC112273 ήταν περίπου 27% υψηλότερες και 23% χαμηλότερες, αντίστοιχα, στους ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου ($n = 8$) συγκριτικά με τους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ($n = 8$). Με βάση αυτή τη μελέτη, η νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική

της οζανιμόδης ή του CC112273. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μελέτες εφάπαξ δόσης και πολλαπλών δόσεων σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο, δεν υπήρξε σημαντική επίδραση της ήπιας ή μέτριας χρόνιας ηπατικής δυσλειτουργίας (κατηγορία A ή B κατά Child-Pugh) στη φαρμακοκινητική της οζανιμόδης ή του μείζονος μεταβολίτη CC112273 την Ημέρα 1, την Ημέρα 5 ή την Ημέρα 8 της χορήγησης δόσης. Μετά την κλιμάκωση της δόσης στη δεύτερη δοκιμή, η χορήγηση 0,92 mg οζανιμόδης οδήγησε σε αυξημένη μέση AUC_{0-last} (μετρηθείσα έως και 64 ημέρες μετά τη δόση) των μη δεσμευμένων CC112273 και CC1084037 σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια χρόνια ηπατική δυσλειτουργία κατά 99,64% έως 129,74% σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Οι ασθενείς με ήπια ή μέτρια χρόνια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A ή B κατά Child-Pugh) συνιστάται να ολοκληρώσουν το 7ήμερο σχήμα κλιμάκωσης δόσης και κατόπιν να λαμβάνουν 0,92 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοκινητική της οζανιμόδης δεν αξιολογήθηκε σε ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση σε ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηλικιωμένοι

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξε ότι η έκθεση σταθερής κατάστασης (AUC) του CC112273 στους ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών ήταν περίπου 3 – 4% μεγαλύτερη απ' ό,τι στους ασθενείς ηλικίας 45 – 65 ετών και 27% μεγαλύτερη απ' ό,τι στους ενήλικες ασθενείς ηλικίας κάτω των 45 ετών. Δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χορήγηση της οζανιμόδης σε παιδιατρικούς ή έφηβους ασθενείς (ηλικίας < 18 ετών).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων που διενεργήθηκαν σε ποντικούς (διάρκεια έως και 4 εβδομάδες), αρουραίους (διάρκεια έως και 26 εβδομάδες) και πιθήκους (διάρκεια έως και 39 εβδομάδες), η οζανιμόδη επηρέασε σημαντικά το λεμφικό σύστημα (λεμφοπενία, λεμφοειδής ατροφία και μειωμένη αντισωματική απάντηση) και αύξησε το βάρος των πνευμόνων και την επίπτωση μονοκυτταρικών κυψελιδικών διηθημάτων, κάτι που συνάδει με την κύρια δράση της στους υποδοχείς $51P_1$ (βλ. παράγραφο 5.1). Στα επίπεδα μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας, οι συστηματικές εκθέσεις στους δυσανάλογους κύριους ενεργούς και εμμένοντες ανθρώπινους μεταβολίτες CC112273 και CC1084037 (βλ. παράγραφο 5.2), και ακόμα και στο σύνολο των ανθρώπινων δραστικών ουσιών (οζανιμόδη σε συνδυασμό με τους αναφερθέντες μεταβολίτες), ήταν χαμηλότερες απ' ό,τι οι αναμενόμενες στους ασθενείς στη μέγιστη ανθρώπινη δόση των 0,92 mg οζανιμόδης.

Γονοτοξικότητα και καρκινογένεση

Η οζανιμόδη και οι κύριοι ενεργοί ανθρώπινοι μεταβολίτες της δεν αποκάλυψαν δυνητική γονοτοξικότητα *in vitro* και *in vivo*.

Η οζανιμόδη αξιολογήθηκε ως προς την καρκινογένεση στη διάρκεια 6 μηνών βιοδοκιμασία που διενεργήθηκε σε ποντικούς Tg.rasH2 και στη διάρκεια δύο ετών βιοδοκιμασία σε αρουραίους. Στη διάρκεια δύο ετών βιοδοκιμασία που διενεργήθηκε σε αρουραίους, δεν υπήρξαν σχετιζόμενοι με τη θεραπεία όγκοι σε καμία δόση της οζανιμόδης. Ωστόσο, η έκθεση στους μεταβολίτες στην υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε, ήταν 62% της ανθρώπινης έκθεσης για τον CC112273 και 18% της ανθρώπινης έκθεσης για τον CC1084037 στη μέγιστη κλινική δόση των 0,92 mg οζανιμόδης.

Στη διάρκεια 6 μηνών μελέτη που διενεργήθηκε σε ποντικούς Tg.rasH2, τα αιμαγγειοσάρκωματα αυξήθηκαν με στατιστικά σημαντικό και δοσοσχετιζόμενο τρόπο. Στη χαμηλή δόση (8 mg/kg/ημέρα), η επίπτωση των αιμαγγειοσάρκωμάτων σημείωσε στατιστικά σημαντική αύξηση στα αρσενικά, και

τόσο στα αρσενικά όσο και στα θηλυκά στα επίπεδα μεσαίας και υψηλής δόσης (25 mg/kg/ημέρα και 80 mg/kg/ημέρα) σε σύγκριση με παράλληλους μάρτυρες. Σε αντίθεση με τους αρουραίους και τους ανθρώπους, ο συναγωνισμός του υποδοχέα S1P₁ στους ποντικούς οδηγεί σε σταθερή έκκριση πλακουντιακού αυξητικού παράγοντα 2 (PLGF2) και, ακολούθως, σε εμμένουσες αγγειακές ενδοθηλιακές κυτταρικές μιτώσεις, οι οποίες δυνητικά οδηγούν στην εμφάνιση των ειδικών για το συγκεκριμένο είδος αιμαγγειοσαρκώματων που παρατηρούνται με τους αγωνιστές του S1P₁. Ως εκ τούτου, τα αιμαγγειοσαρκώματα που σχετίζονται με τον συναγωνισμό του υποδοχέα S1P₁ στους ποντικούς μπορεί να είναι ειδικά για το συγκεκριμένο είδος και να μην είναι προγνωστικά ύπαρξης κινδύνου για τον άνθρωπο.

Δεν εμφανίστηκαν άλλοι σχετιζόμενοι με τη θεραπεία όγκοι σε καμία δόση στη μελέτη που διενεργήθηκε σε ποντικούς Tg.rasH2. Στη χαμηλότερη δόση που ελέγχθηκε, η έκθεση στους ποντικούς Tg.rasH2 στους δυσανάλογους δύο κύριους ενεργούς ανθρώπινους μεταβολίτες ήταν για τον CC112273 2,95 φορές και για τον CC1084037 1,4 φορές πάνω από την ανθρώπινη έκθεση στη μέγιστη κλινική δόση των 0,92 mg οζανιμόδης.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Η οζανιμόδη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών και των θηλυκών έως περίπου 150 φορές πάνω από τη συστηματική έκθεση στις συνολικές δραστικές ουσίες (συνδυασμός της οζανιμόδης και των μεταβολιτών CC112273 και CC1084037) στη μέγιστη ανθρώπινη δόση των 0,92 mg οζανιμόδης.

Η ανάπτυξη του εμβρύου/κυήματος επηρεάστηκε αρνητικά από τη θεραπεία της μητέρας με οζανιμόδη, με χαμηλά (αρουραίοι) ή καθόλου (κουνέλια) περιθώρια ασφάλειας με βάση τον συνδυασμό των συστηματικών εκθέσεων στις συνολικές δραστικές ουσίες, οδηγώντας σε θάνατο του εμβρύου και τερατογένεση (γενικευμένο οίδημα/ανά σάκα και έκτοποι όρχεις στους αρουραίους, αποκλίνουσα θέση ουραίων σπονδύλων καθώς και δυσπλασίες των μεγάλων αγγείων στα κουνέλια). Τα αγγειακά ευρήματα στους αρουραίους και τα κουνέλια συνάδουν με την αναμενόμενη φαρμακολογία του S1P₁.

Η προγεννητική και η μεταγεννητική ανάπτυξη δεν επηρεάστηκε από τη χορήγηση οζανιμόδης έως 5,6 φορές τη συστηματική έκθεση στις συνολικές δραστικές ουσίες στη μέγιστη ανθρώπινη δόση των 0,92 mg οζανιμόδης. Η οζανιμόδη και οι μεταβολίτες της ανιχνεύθηκαν στο γάλα των αρουραίων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίων

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Πυρίτιο, κolloειδές άνυδρο
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Μαγνήσιο στεατικό

Κέλυφος καψακίου

Zeposia 0,23 mg και 0,46 mg
Ζελατίνη
Τιτανίου διοξειδίο (E171)
Σιδήρου οξειδίο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξειδίο μέλαν (E172)
Σιδήρου οξειδίο ερυθρό (E172).

Zeposia 0,92 mg
Ζελατίνη
Τιτανίου διοξειδίο (E171)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172).

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας (E904)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Προπυλενογλυκόλη (E1520)
Διάλυμα αμμωνίας, πυκνό (E527)
Καλίου υδροξείδιο (E525)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες από χλωριούχο πολυβινύλιο (pVC)/ πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο (PCTFE) / φύλλο αλουμινίου.

Συσκευασία έναρξης της θεραπείας: Zeposia 0,23 mg και 0,46 mg

Μέγεθος συσκευασίας των 7 σκληρών καψακίων (4 x 0,23 mg, 3 x 0,46 mg)

Συσκευασία συντήρησης: Zeposia 0,92 mg

Μέγεθος συσκευασίας 28 ή 98 σκληρών καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Συσκευασία έναρξης της θεραπείας - Zerosia 0,23 mg/ 0,46 mg σκληρά καψάκια

EU/1/20/1442/001 (Μέγεθος συσκευασίας 7 σκληρών καψακίων)

Συσκευασία συντήρησης - Zerosia 0,92 mg σκληρά καψάκια

EU/1/20/1442/002 (Μέγεθος συσκευασίας 28 σκληρών καψακίων)

EU/1/20/1442/003 (Μέγεθος συσκευασίας 98 σκληρών καψακίων)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Μαΐου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Ολλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Zerosia® σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιονδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι, σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το Zeposia, θα παρέχεται σε όλους τους επαγγελματίες υγείας που σκοπεύουν να συνταγογραφήσουν το Zeposia ένα Πληροφοριακό πακέτο επαγγελματιών υγείας, το οποίο θα περιέχει τα εξής:

- Πληροφορίες για το πού να βρουν την πιο πρόσφατη Περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ),
- Κατάλογο ελέγχου επαγγελματία υγείας,
- Οδηγό ασθενούς/φροντιστή,
- Ειδική για την εγκυμοσύνη κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

Κατάλογος ελέγχου επαγγελματία υγείας

Ο Κατάλογος ελέγχου επαγγελματία υγείας θα περιλαμβάνει τα εξής βασικά μηνύματα:

- Κλιμάκωση της δόσης κατά την έναρξη της θεραπείας
 - Ξεκινήστε τη θεραπεία με 0,23 mg άπαξ ημερησίως τις Ημέρες 1-4, και έπειτα αυξήστε τη δόση σε 0,46 mg άπαξ ημερησίως τις Ημέρες 5-7. Έπειτα από την 7ήμερη κλιμάκωση δόσης, η άπαξ ημερησίως δόση είναι 0,92 mg, ξεκινώντας από την Ημέρα 8.
 - Οι ασθενείς με ήπια ή μέτρια χρόνια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A ή B κατά Child-Pugh) συνιστάται να ολοκληρώσουν το 7ήμερο σχήμα κλιμάκωσης δόσης και κατόπιν να λαμβάνουν 0,92 mg μία φορά κάθε δεύτερη ημέρα.
- Επανεναρξη της θεραπείας έπειτα από τη διακοπή της
 - Το ίδιο δοσολογικό σχήμα κλιμάκωσης που περιγράφεται παραπάνω συνιστάται όταν η θεραπεία διακόπτεται για:
 - 1 ή περισσότερες ημέρες κατά τη διάρκεια των πρώτων 14 ημερών θεραπείας.
 - περισσότερες από 7 διαδοχικές ημέρες μεταξύ της Ημέρας 15 και της Ημέρας 28 της θεραπείας.
 - περισσότερες από 14 διαδοχικές ημέρες μετά την Ημέρα 28 της θεραπείας.
- Αν η διακοπή της θεραπείας είναι μικρότερης διάρκειας από την παραπάνω, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται με την επόμενη δόση, όπως είχε προγραμματιστεί.
- Απαιτήσεις παρακολούθησης κατά την έναρξη της θεραπείας:
 - Πριν από την πρώτη δόση
 - Διενεργήστε ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) αναφοράς πριν από την πρώτη δόση του Zeposia,
 - Αξιολογήστε τα αποτελέσματα πρόσφατης (εντός των τελευταίων 6 μηνών) δοκιμασίας ηπατικής λειτουργίας για τα επίπεδα των τρανσαμινασών και της χολερυθρίνης,
 - Αξιολογήστε τα αποτελέσματα πρόσφατης (εντός 6 μηνών ή μετά τη διακοπή προηγούμενης θεραπείας) γενικής εξέτασης αίματος, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού λεμφοκυττάρων.
 - Προγραμματίστε οφθαλμολογική αξιολόγηση πριν από την έναρξη θεραπείας με Zeposia σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ραγοειδίτιδα ή ιστορικό αμφιβληστροειδοπάθειας.
 - Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Zeposia, πρέπει να επιβεβαιωθεί αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης στις γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης.
 - Έως 6 ώρες μετά την πρώτη δόση για ασθενείς που χρειάζονται παρατήρηση κατά την πρώτη δόση
 - Στους ασθενείς με ορισμένες προϋπάρχουσες καρδιακές παθήσεις (καρδιακή συχνότητα ηρεμίας <55 bpm, δεύτερου βαθμού [τύπου I κατά Mobitz] κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή καρδιακής ανεπάρκειας)
 - Παρακολουθείτε τους ασθενείς για 6 ώρες μετά την πρώτη δόση του Zeposia για σημεία και συμπτώματα συμπτωματικής βραδυκαρδίας, με ωριαία μέτρηση του σφυγμού και της αρτηριακής πίεσης.
 - Διενεργήστε ένα ΗΚΓ πριν από και μετά το τέλος της 6ωρης περιόδου παρακολούθησης.
 - Στις ακόλουθες περιπτώσεις ενδέχεται να απαιτηθεί παρατεταμένη παρακολούθηση εάν στις 6 ώρες μετά τη δόση:
 - η καρδιακή συχνότητα είναι χαμηλότερη των 45 bpm

- η τιμή της καρδιακής συχνότητας είναι η χαμηλότερη μετά τη δόση, υποδηλώνοντας ότι μπορεί να μην έχει σημειωθεί ακόμα η μέγιστη μείωση της καρδιακής συχνότητας
- υπάρχουν στοιχεία νεοεμφανιζόμενου κολποκοιλιακού αποκλεισμού δεύτερου βαθμού ή υψηλότερου στο ΗΚΓ που διενεργείται 6 ώρες μετά τη δόση
- έχουν διάστημα QTc ≥ 500 msec
- Κατά την έναρξη του Zerosia σε ασθενείς με:
 - Ιστορικό καρδιακής ανακοπής, εγκεφαλοαγγειακής νόσου, μη ελεγχόμενης υπέρτασης ή βαριάς μορφής μη θεραπευμένης υπνικής άπνοιας, ιστορικό υποτροπιάζοντων συγκοπτικών επεισοδίων ή συμπτωματικής βραδυκαρδίας,
 - Προϋπάρχουσα σημαντική παράταση του διαστήματος QT (QTc μεγαλύτερο από 500 msec) ή άλλοι κίνδυνοι παράτασης του QT, και ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα έραν των βήτα αναστολέων και των αναστολέων των διαύλων ασβεστίου, τα οποία ενδέχεται να επιτείνουν τη βραδυκαρδία,
 - Τρέχουσα λήψη αντιαρρυθμικών φαρμακευτικών προϊόντων κατηγορίας Ia (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή κατηγορίας III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη),

Θα πρέπει να γίνεται διαβούλευση με καρδιολόγο πριν από την έναρξη του Zerosia για να προσδιοριστεί αν το Zerosia μπορεί να ξεκινήσει με ασφάλεια και για να προσδιοριστεί η καταλληλότερη στρατηγική παρακολούθησης.
- Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή κατά την έναρξη του Zerosia σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι μειώνουν την καρδιακή συχνότητα.
- Το Zerosia αντενδείκνυται σε ασθενείς με:
 - Ανοσοανεπάρκεια που προδιαθέτει για συστηματικές ευκαιριακές λοιμώξεις,
 - Βαριάς μορφής ενεργές λοιμώξεις, ενεργές χρόνιες λοιμώξεις, όπως ηπατίτιδα και φυματίωση,
 - Ενεργές κακοήθειες,
 - Βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh),
 - Έμφραγμα του μυοκαρδίου (EM), ασταθή στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια που απαιτεί νοσηλεία ή καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III/IV κατά την Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης (NYHA) τους τελευταίους 6 μήνες,
 - ιστορικό ή παρουσία δεύτερου βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού τύπου II ή τρίτου βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού ή συνδρόμου νοσούντος φλεβόκομβου εκτός και αν ο ασθενής έχει λειτουργικό βηματοδότη,
 - Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης οι οποίες δε χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη,
 - Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Το Zerosia μειώνει τον αριθμό των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα. Γενική εξέταση αίματος θα πρέπει να διενεργείται σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη (εντός 6 μηνών ή μετά τη διακοπή προηγούμενης θεραπείας) και να παρακολουθείται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zerosia. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται αν επιβεβαιωθεί αριθμός λεμφοκυττάρων $<0,2 \times 10^9/l$ και το ενδεχόμενο επανέναρξης του Zerosia μπορεί να μελετηθεί αν το επίπεδο επανέλθει σε $>0,5 \times 10^9/l$.

- Το Zeposia ασκεί ανοσοκατασταλτική δράση η οποία προδιαθέτει τους ασθενείς σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των ευκαιριακών λοιμώξεων, ενώ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένων των δερματικών. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, ειδικά εκείνοι με συνυπάρχουσες παθήσεις ή γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως η προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Αν πιθανολογείται αυτός ο κίνδυνος, το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας θα πρέπει να μελετάται κατά περίπτωση.
 - Η έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με βαριάς μορφής ενεργή λοίμωξη θα πρέπει να καθυστερεί μέχρι την αποδρομή της λοίμωξης. Θα πρέπει να μελετάται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας κατά τη διάρκεια σοβαρών λοιμώξεων. Λόγω του κινδύνου προσθετικών επιδράσεων στο ανοσοποιητικό, δε θα πρέπει να συγχωρηγούνται αντινεοπλασματικές, ανοσορρυθμιστικές ή μη κορτικοστεροειδικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες.
 - Συνιστάται επαγρύπνηση για βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και άλλα δερματικά νεοπλασμάτα. Δίδετε οδηγίες στους ασθενείς να μην εκτίθενται στο ηλιακό φως χωρίς προστασία. Οι ασθενείς δε θα πρέπει να υποβάλλονται σε ταυτόχρονη φωτοθεραπεία με ακτινοβολία UV B ή φωτοχημειοθεραπεία PUVA.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αναφέρουν αμέσως στον συνταγογράφοντα ιατρό τους σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zeposia και για έως και 3 μήνες μετά τη διακοπή της.
 - Θα πρέπει να διενεργείται άμεση διαγνωστική αξιολόγηση σε ασθενείς με συμπτώματα λοίμωξης κατά τη διάρκεια λήψης της θεραπείας με Zeposia ή εντός 3 μηνών μετά τη διακοπή της.
 - Οι συνταγογράφωντες ιατροί θα πρέπει να παραμένουν σε εγρήγορση για κλινικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων των απροσδόκητων νευρολογικών ή ψυχιατρικών συμπτωμάτων, ή ευρήματα MRI δηλωτικά PML. Αν πιθανολογείται PML, θα πρέπει να πραγματοποιείται πλήρης σωματική και νευρολογική εξέταση (συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας διεξαγωγής MRI) και η θεραπεία με το Zeposia θα πρέπει να αναστέλλεται έως ότου αποκλειστεί το ενδεχόμενο ύπαρξης PML. Εφόσον επιβεβαιωθεί η PML, η θεραπεία με το Zeposia θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.
 - Η χρήση ζώντων εξασθενημένων εμβολίων θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Zeposia. Ελέγχετε την κατάσταση αντισωμάτων έναντι του ιού ανεμοβλογιάς ζωστήρα (VZV) στους ασθενείς χωρίς επιβεβαιωμένο από επαγγελματία υγείας ιστορικό ανεμοβλογιάς ή χωρίς τεκμηριωμένο πλήρη κύκλο εμβολιασμών για την ανεμοβλογιά. Αν είναι αρνητική, συνιστάται ο εμβολιασμός για τον VZV τουλάχιστον 1 μήνα πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Zeposia.
- Το Zeposia αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης οι οποίες δε χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη,
 - Ένα αρνητικό αποτέλεσμα δοκιμασίας κύησης πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας στις γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης. Η δοκιμασία πρέπει να επαναλαμβάνεται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα.
 - Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να ενημερώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας σχετικά με τους κινδύνους του Zeposia για το έμβρυο, μέσω της ειδικής για την εγκυμοσύνη κάρτας υπενθύμισης ασθενούς.
 - Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zeposia και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Zeposia.
 - Το Zeposia θα πρέπει να διακόπτεται 3 μήνες πριν από τον προγραμματισμό μιας εγκυμοσύνης.
 - Για όσο καιρό λαμβάνουν τη θεραπεία, οι γυναίκες δεν πρέπει να μείνουν έγκυες. Αν μια γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, το Zeposia πρέπει να διακόπτεται. Πρέπει να δίνονται ιατρικές συμβουλές σχετικά με τον κίνδυνο σχετιζόμενων με τη θεραπεία με Zeposia επιβλαβών επιδράσεων στο έμβρυο και θα πρέπει να πραγματοποιούνται εξετάσεις υπερηχογραφίας.
 - Η ενεργότητα της νόσου μπορεί ενδεχομένως να επανέλθει όταν η θεραπεία με το Zeposia σταματήσει λόγω εγκυμοσύνης ή προγραμματισμού εγκυμοσύνης.

- Η ηπατική λειτουργία (επίπεδα τρανσαμινασών και χολερυθρίνης) θα πρέπει να παρακολουθείται τους Μήνες 1, 3, 6, 9 και 12 κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zeposia και, στη συνέχεια, περιοδικά.
- Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zeposia.
- Οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμικά συμπτώματα οιδήματος της ωχράς κηλίδας θα πρέπει να αξιολογούνται και, εφόσον η νόσος επιβεβαιωθεί, η θεραπεία με οζανιμόδη θα πρέπει να διακόπτεται. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ραγοειδίτιδα ή ιστορικό αμφιβληστροειδοπάθειας θα πρέπει να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική αξιολόγηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με οζανιμόδη και να υποβάλλονται σε αξιολογήσεις παρακολούθησης για όσο καιρό λαμβάνουν τη θεραπεία.
- Οι συνταγογράφοντες ιατροί θα πρέπει να παρέχουν στους ασθενείς/φροντιστές τον οδηγό ασθενούς/φροντιστή, καθώς και την ειδική για την εγκυμοσύνη κάρτα υπενθύμισης ασθενούς

Οδηγός ασθενούς/φροντιστή

Ο οδηγός ασθενούς/φροντιστή θα περιλαμβάνει τα εξής βασικά μηνύματα:

- Τι είναι το Zeposia και πώς ενεργεί,
- Τι είναι η πολλαπλή σκλήρυνση,
- Τι είναι η ελκώδης κολίτιδα,
- Οι ασθενείς θα πρέπει να διαβάζουν διεξοδικά το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από την έναρξη της θεραπείας και θα πρέπει να το κρατούν σε περίπτωση που χρειάζεται να ανατρέξουν ξανά σε αυτό κατά τη διάρκεια της θεραπείας,
- Σημασία της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών,
- Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε ΗΚΓ αναφοράς πριν από τη λήψη της πρώτης δόσης του Zeposia.
- Το Zeposia δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται αν πάθατε καρδιακή προσβολή, στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο ή μίνι εγκεφαλικό επεισόδιο (παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο) ή ορισμένους τύπους βαριάς μορφής καρδιακής ανεπάρκειας τους τελευταίους 6 μήνες ή αν έχετε ορισμένους τύπους ακανόνιστων ή μη φυσιολογικών καρδιακών παλμών (αρρυθμία) – ο γιατρός σας θα ελέγξει την καρδιά σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία. Απαιτείται προσοχή όταν παράλληλα λαμβάνετε φάρμακα που επιβραδύνουν τον καρδιακό σας ρυθμό. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν κάθε γιατρό που επισκέπτονται ότι λαμβάνουν θεραπεία με το Zeposia.
- Για ασθενείς με ορισμένες καρδιακές παθήσεις, θα πρέπει να παρακολουθείται ο καρδιακός ρυθμός για 6 ή περισσότερες ώρες μετά την πρώτη δόση του Zeposia, συμπεριλαμβανομένων των ωριαίων ελέγχων του σφυγμού και της αρτηριακής πίεσης. Για αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει επίσης να διενεργείται ΗΚΓ πριν και μετά τις 6 ώρες.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να αναφέρουν αμέσως συμπτώματα που υποδεικνύουν χαμηλό καρδιακό ρυθμό (όπως ζάλη, ίλιγγο, ναυτία ή αίσθημα παλμών) μετά την πρώτη δόση του Zeposia,
- Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν τον συνταγογράφοτα ιατρό τους σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας, καθώς μπορεί να πρέπει να επαναληφθεί το αρχικό σχήμα κλιμάκωσης της δόσης, ανάλογα με τη διάρκεια της διακοπής και τον χρόνο από την έναρξη της θεραπείας με το Zeposia,
- Οι ασθενείς θα πρέπει να αναφέρουν στον ιατρό τους τυχόν απροσδόκητα νευρολογικά και/ή ψυχιατρικά συμπτώματα/σημεία (όπως αιφνίδια έναρξη έντονης κεφαλαλγίας, σύγχυσης, επιληπτικών κρίσεων, προοδευτικής αδυναμίας, αδεξιότητας και μεταβολών της όρασης) ή επιταχυνόμενο νευρολογικό εκφυλισμό,
- Συνιστάται στους ασθενείς εμβολιασμός έναντι της ανεμοβλογιάς ζωστήρα (ανεμοβλογιάς) 1 μήνα πριν την έναρξη της θεραπείας με Zeposia, αν ο ασθενής δεν προστατεύεται και θέλει να προστατευτεί έναντι του ιού,
- Σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, τα οποία θα πρέπει να αναφέρονται αμέσως στον συνταγογράφοτα ιατρό κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Zeposia,
- Τυχόν συμπτώματα μειωμένης όρασης θα πρέπει να αναφέρονται αμέσως στον συνταγογράφοτα ιατρό κατά τη διάρκεια και έως και 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Zeposia,

- Το Zeposia δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης:
 - ο Θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους σοβαρούς κινδύνους για το έμβryo.
 - ο Θα πρέπει να έχουν αρνητική δοκιμασία κύησης πριν από την έναρξη του Zeposia. Η δοκιμασία πρέπει να επαναλαμβάνεται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα,
 - ο Θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την απαίτηση χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Zeposia,
 - ο Θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η ενεργότητα της νόσου μπορεί ενδεχομένως να επανέλθει όταν η θεραπεία με το Zeposia σταματήσει λόγω εγκυμοσύνης ή προγραμματισμού εγκυμοσύνης,
 - ο Θα πρέπει να αναφέρουν αμέσως στον συνταγογράφοντα ιατρό οποιαδήποτε (ηθελημένη ή ακούσια) εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια και για έως και 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Zeposia. Θα πρέπει να προσφέρονται εξετάσεις υπερηχογραφίας, αν χρειάζεται.
- Θα πρέπει να διενεργείται δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας πριν από την έναρξη της θεραπείας. Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνεται τους μήνες 1, 3, 6, 9 και 12 κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zeposia και, στη συνέχεια, θα πρέπει να διενεργείται περιοδικά. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν τον γιατρό τους σε περίπτωση που παρατηρήσουν κιτρίνισμα του δέρματός τους ή του λευκού των ματιών τους, ασυνήθιστα σκουρόχρωμα ούρα, πόνο στην δεξιά πλευρά της περιοχής της κοιλιάς, κόπωση, απώλεια όρεξης ή ανεξήγητη ναυτία και έμετο καθώς αυτά μπορεί να είναι σημεία ηπατικής βλάβης,
- Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zeposia,
- Το Zeposia ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου του δέρματος. Οι ασθενείς θα πρέπει να περιορίζουν την έκθεσή τους στο ηλιακό φως και στην υπέρυθρη (UV) ακτινοβολία, φορώντας προστατευτικό ρουχισμό και εφαρμόζοντας τακτικά αντηλιακό (με υψηλό δείκτη αντηλιακής προστασίας).

Ειδική για την εγκυμοσύνη κάρτα υπενθύμισης ασθενούς

Η ειδική για την εγκυμοσύνη κάρτα υπενθύμισης ασθενούς (για τις γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης) θα περιλαμβάνει τα εξής βασικά μηνύματα:

- Το Zeposia αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης οι οποίες δε χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη,
- Οι ιατροί θα παρέχουν συμβουλευτική πριν από την έναρξη της θεραπείας και τακτικά από εκεί και πέρα, σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης λόγω του Zeposia και τις απαιτούμενες ενέργειες για την ελαχιστοποίηση αυτού του κινδύνου,
- Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη λήψη του Zeposia και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας,
- Πρέπει να διενεργείται δοκιμασία κύησης και τα αρνητικά αποτελέσματα να επιβεβαιώνονται από τον συνταγογράφοντα ιατρό πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η δοκιμασία πρέπει να επαναλαμβάνεται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα,
- Αν μια γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η οζανιμόδη πρέπει να διακόπτεται. Πρέπει να δίνονται ιατρικές συμβουλές σχετικά με τον κίνδυνο σχετιζόμενων με τη θεραπεία με Zeposia επιβλαβών επιδράσεων στο έμβryo και θα πρέπει να πραγματοποιούνται εξετάσεις υπερηχογραφίας,
- Το Zeposia θα πρέπει να διακόπτεται 3 μήνες πριν από τον προγραμματισμό μιας εγκυμοσύνης,
- Η ενεργότητα της νόσου μπορεί ενδεχομένως να επανέλθει όταν η θεραπεία με το Zeposia σταματήσει λόγω εγκυμοσύνης ή προγραμματισμού εγκυμοσύνης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Πακέτο έναρξης που περιέχει θεραπεία για 1 εβδομάδα

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zeposia 0,23 mg σκληρά καψάκια
Zeposia 0,46 mg σκληρά καψάκια
οζανιμόδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο των 0,23 mg περιέχει 0,23 mg οζανιμόδης (ως υδροχλωρική).
Κάθε σκληρό καψάκιο των 0,46 mg περιέχει 0,46 mg οζανιμόδης (ως υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

Συσκευασία έναρξης της θεραπείας

Κάθε συσκευασία 7 σκληρών καψακίων για ένα πρόγραμμα θεραπείας 1 εβδομάδας, περιέχει:

4 σκληρά καψάκια των 0,23 mg

3 σκληρά καψάκια των 0,46 mg

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για από του στόματος χρήση.

Εβδομάδα 1

Ημέρα 1 - Ημέρα 7

Ανατρέξτε στην καρτέλα για την ημερήσια δόση

Πρέπει να περιλαμβάνεται ο κωδικός QR

www.zeposia-eu-pil.com

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1442/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Zeposia 0,23 mg
Zeposia 0,46 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κουφέλη για συσκευασία έναρξης θεραπείας

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zeposia 0,23 mg σκληρά καψάκια
Zeposia 0,46 mg σκληρά καψάκια
οζανιμόδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Χάρτινο κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zeposia 0,92 mg σκληρά καψάκια
οζανιμόδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο 0,92 mg περιέχει 0,92 mg οζανιμόδης (ως υδροχλωρική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Σκληρό καψάκιο

28 σκληρά καψάκια

98 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για από του στόματος χρήση.

Πρέπει να περιλαμβάνεται ο κωδικός QR
www.zeposia-eu-pil.com

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1442/002 (Μέγεθος συσκευασίας 28 σκληρών καψακίων)
EU/1/20/1442/003 (Μέγεθος συσκευασίας 98 σκληρών καψακίων)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Zeposia 0,92 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zeposia 0,92 mg σκληρά καψάκια
οζανιμόδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bristol-Myers Squibb

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Zeposia 0,23 mg σκληρά καψάκια
Zeposia 0,46 mg σκληρά καψάκια
Zeposia 0,92 mg σκληρά καψάκια
οζανιμόδη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Zeposia και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zeposia
3. Πώς να πάρετε το Zeposia
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zeposia
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Zeposia και ποια είναι η χρήση του

Το Zeposia περιέχει τη δραστική ουσία οζανιμόδη που ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που μπορούν να μειώσουν τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοκυττάρων) που κυκλοφορούν ελεύθερα στον οργανισμό.

Το Zeposia ενδείκνυται για τις εξής ασθένειες:

- Πολλαπλή σκλήρυνση
- Ελκώδης κολίτιδα

Πολλαπλή σκλήρυνση

Το Zeposia ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζουσα διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (ΥΔΠΣ) με ενεργή νόσο.

- Η πολλαπλή σκλήρυνση (ΠΣ) είναι μια νόσος κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα (οι άμυνες του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένων των λευκών αιμοσφαιρίων) επιτίθενται εσφαλμένα στο προστατευτικό περίβλημα γύρω από τα νεύρα στον εγκέφαλο και τον νωτιαίο μυελό. Αυτό σταματά τη σωστή λειτουργία των νεύρων και μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα, όπως: μούδιασμα, δυσκολία στο περπάτημα και προβλήματα στην όραση και την ισορροπία.
- Στην υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση, οι επιθέσεις στα νευρικά κύτταρα ακολουθούνται από περιόδους ανάρρωσης. Τα συμπτώματα μπορεί να εξαφανιστούν κατά τη διάρκεια των περιόδων ανάρρωσης, αλλά ορισμένα προβλήματα ενδέχεται να παραμείνουν.

Το Zerosia βοηθά στην προστασία κατά των επιθέσεων στα νεύρα εμποδίζοντας ορισμένα λευκά αιμοσφαίρια να φτάσουν στον εγκέφαλο και τη σπονδυλική στήλη, όπου θα μπορούσαν να προκαλέσουν φλεγμονή και βλάβη στο προστατευτικό περίβλημα των νεύρων.

Ελκώδης κολίτιδα

Το Zerosia ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μέτρια έως βαριάς μορφής ενεργό ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ).

- Η ελκώδης κολίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Αν έχετε ελκώδη κολίτιδα, θα σας δοθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Αν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή αν έχετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας δοθεί Zerosia για να μειωθούν τα σημεία και συμπτώματα της ασθένειάς σας.

Το Zerosia βοηθά στη μείωση της φλεγμονής στην ελκώδη κολίτιδα εμποδίζοντας ορισμένα λευκά αιμοσφαίρια να φτάσουν στην εσωτερική επένδυση του εντέρου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zerosia

Μην πάρετε το Zerosia:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην οζανιμόδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- αν ο επαγγελματίας υγείας που σας παρακολουθεί σας έχει πει ότι έχετε βαριά εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα
- αν πάθατε καρδιακή προσβολή, στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο ή μικρό εγκεφαλικό επεισόδιο (παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο – ΤΙΑ) ή ορισμένους τύπους βαριάς μορφής καρδιακής ανεπάρκειας τους τελευταίους 6 μήνες
- αν έχετε ορισμένους τύπους ακανόνιστων ή μη φυσιολογικών καρδιακών παλμών (αρρυθμία) – ο γιατρός σας θα ελέγξει την καρδιά σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία
- αν έχετε βαριάς μορφής λοίμωξη, όπως ηπατίτιδα ή φυματίωση
- αν έχετε καρκίνο
- αν έχετε βαριάς μορφής προβλήματα στο συκώτι
- αν είστε έγκυος ή γυναίκα με δυνατότητα τεκνοποίησης και δε χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Zerosia:

- αν έχετε αργό καρδιακό ρυθμό ή αν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει φάρμακα που επιβραδύνουν τον καρδιακό σας ρυθμό (όπως βήτα αναστολείς ή αναστολείς διαύλων ασβεστίου),
- αν έχετε μη υποβαλλόμενα σε θεραπεία βαριάς μορφής αναπνευστικά προβλήματα όταν κοιμάστε (βαριάς μορφής υπνική άπνοια),
- αν έχετε προβλήματα με το συκώτι σας,
- αν έχετε μία λοίμωξη,
- αν έχετε χαμηλά επίπεδα ενός είδους λευκών αιμοσφαιρίων που λέγονται λεμφοκύτταρα,
- αν δεν έχετε περάσει ποτέ ή δεν είστε σίγουροι αν έχετε περάσει ανεμοβλογιά,
- αν εμβολιαστήκατε πρόσφατα ή σχεδιάζετε να εμβολιαστείτε,
- αν εσείς ή κάποιος άλλος παρατηρήσετε επιδείνωση των συμπτωμάτων σας της ΠΣ, καθώς και τυχόν νέα ή άγνωστα συμπτώματα. Αυτά μπορεί να οφείλονται σε μια σπάνια λοίμωξη του εγκεφάλου που λέγεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML),
- αν είχατε ποτέ προβλήματα με την όραση σας ή άλλα συμπτώματα συσσώρευσης υγρού στο κεντρικό τμήμα του αμφιβληστροειδούς, το οποίο λέγεται ωχρά κηλίδα (μια πάθηση που λέγεται οίδημα της ωχράς κηλίδας),
- αν έχετε φλεγμονή του ματιού (ραγοειδίτιδα),
- αν έχετε διαβήτη (ο οποίος μπορεί να προκαλέσει προβλήματα με τα μάτια σας),
- αν έχετε βαριάς μορφής πνευμονοπάθεια (πνευμονική ίνωση ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια).

Πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το Zeposia, ο γιατρός σας θα ελέγξει την καρδιά σας χρησιμοποιώντας ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ).

Αν έχετε ορισμένες καρδιακές παθήσεις, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί τουλάχιστον για τις πρώτες 6 ώρες μετά την πρώτη σας δόση.

Καθώς το Zeposia ενδέχεται να αυξήσει την αρτηριακή σας πίεση, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να ελέγχει τακτικά την αρτηριακή σας πίεση.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zeposia, εάν παρουσιάσετε ανεξήγητη ναυτία, έμετο, πόνο στην δεξιά πλευρά της περιοχής της κοιλιάς (κοιλιακό άλγος), απώλεια όρεξης, κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού των ματιών σας (ίκτερο) ή/και σκουρόχρωμα ούρα, απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να οφείλονται σε πρόβλημα στο ήπαρ.

Πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία, ο γιατρός σας θα ζητήσει αιματολογικές εξετάσεις, για να παρακολουθήσει την ηπατική σας λειτουργία. Εάν τα αποτελέσματα των εξετάσεών σας υποδεικνύουν κάποιο πρόβλημα στο ήπαρ, πιθανόν να χρειαστεί να διακόψετε τη θεραπεία με Zeposia.

Ενώ παίρνετε το Zeposia (και για έως και 3 μήνες αφού σταματήσετε να το παίρνετε), μπορεί να αναπτύσσετε ευκολότερα λοιμώξεις. Τυχόν λοίμωξη που ήδη έχετε μπορεί να επιδεινωθεί. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας αν αναπτύξετε κάποια λοίμωξη.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zeposia, εάν εμφανίσετε διαταραχή της όρασης, προοδευτική αδυναμία, αδεξιότητα, απώλεια μνήμης ή σύγχυση, ή εάν έχετε ΠΣ και πιστεύετε ότι η νόσος σας επιδεινώνεται προοδευτικά, απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας. Αυτά τα συμπτώματα ενδέχεται να οφείλονται σε PML, μία σπάνια λοίμωξη του εγκεφάλου που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία ή στον θάνατο.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Zeposia, αν εμφανίσετε βαριάς μορφής πονοκέφαλο, αισθάνεστε σύγχυση ή έχετε επιληπτικές κρίσεις (σπασμούς) και απώλεια της όρασης, απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να οφείλονται σε ένα σύνδρομο που λέγεται σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES).

Καθώς το Zeposia μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου του δέρματος, θα πρέπει να περιορίζετε την έκθεσή σας στο ηλιακό φως και στην υπέρυθη (UV) ακτινοβολία, φορώντας προστατευτικό ρουχισμό και εφαρμόζοντας τακτικά αντηλιακό (με υψηλό δείκτη αντηλιακής προστασίας).

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Αν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το Zeposia μπορεί να βλάψει το έμβρυο. Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Zeposia, ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει τον κίνδυνο και θα σας ζητήσει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης για να διασφαλίσει ότι δεν είστε έγκυος. Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια κάρτα η οποία εξηγεί για ποιον λόγο δε θα πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Zeposia. Εξηγεί επίσης τι πρέπει να κάνετε για να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Zeposia. Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός»).

Αν οποιαδήποτε από αυτές τις καταστάσεις ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Zeposia.

Επιδείνωση της ΠΣ μετά τη διακοπή της θεραπείας με Zeposia

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι η ΠΣ σας επιδεινώνεται αφού διακόψατε τη θεραπεία με Zeposia (βλέπε «Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Zeposia» στην παράγραφο 3).

Παιδιά και έφηβοι

Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό διότι το Zeposia δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Zeposia

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό διότι το Zeposia μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο ενεργούν ορισμένα άλλα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο με τον οποίο ενεργεί το Zeposia.

Συγκεκριμένα, προτού πάρετε το Zeposia, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- φάρμακα που καταστέλλουν ή τροποποιούν το ανοσοποιητικό σας σύστημα (π.χ. κυκλοσπορίνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΠΣ, όπως η αλεμτουζουμάμπη, η β-ιντερφερόνη, ο φουμαρικός διμεθυλεστερας, η οξική γλατιραμέρη, η μιτοξαντρόνη, η ναταλιζουμάμπη ή η τεριφλουνομίδη
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας, όπως αζαθειοπρίνη και 6-μερκαπτοπουρίνη
- γεμφιβροζίλη για τη μείωση των επιπέδων των λιπιδίων ή της χοληστερόλης στο αίμα
- κλοπιδογρέλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την πρόληψη των θρόμβων στο αίμα
- ριφαμπικίνη, ένα αντιβιοτικό για τη θεραπεία της φυματίωσης και άλλων σοβαρών λοιμώξεων
- φάρμακα που λέγονται αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης για τη θεραπεία της κατάθλιψης (π.χ. φαινελζίνη) ή για τη νόσο του Πάρκινσον (π.χ. σελεγιλίνη)
- φάρμακα που επιβραδύνουν τον καρδιακό σας ρυθμό (όπως βήτα αναστολείς ή αναστολείς διαύλων ασβεστίου)
- ορισμένους τύπους εμβολίων. Τα ζώντα εξασθενημένα εμβόλια θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Μη χρησιμοποιείτε το Zeposia κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αν προσπαθείτε να μείνετε έγκυος ή αν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος και δε χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη. Αν το Zeposia χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης βλάβης στο έμβryo. Αν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει γι' αυτόν τον κίνδυνο πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Zeposia και θα σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ εγκυμοσύνης για να διασφαλίσει ότι δεν είστε έγκυος. Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ παίρνετε το Zeposia και για τουλάχιστον 3 μήνες αφού σταματήσετε να το παίρνετε. Ρωτήστε τον γιατρό σας για τις αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης.

Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια κάρτα η οποία εξηγεί γιατί δεν πρέπει να μείνετε έγκυος για όσο καιρό παίρνετε το Zeposia.

Αν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Zeposia, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει να σταματήσει τη θεραπεία (βλ. «Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Zeposia» στην παράγραφο 3). Θα υπάρξει εξειδικευμένη προγεννητική παρακολούθηση.

Θηλασμός

Δε θα πρέπει να θηλάζετε ενώ παίρνετε το Zeposia. Το Zeposia μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα και υπάρχει κίνδυνος σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών για το μωρό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Zeposia δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Zeposia περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Zeposia

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Όταν ξεκινήσετε να παίρνετε το Zeposia, πρέπει να λάβετε μια χαμηλή δόση και να την αυξήσετε σταδιακά, για να μειώσετε τυχόν επίδραση στην επιβράδυνση του καρδιακού σας ρυθμού.

- Θα σας δοθεί μια «συσκευασία έναρξης της θεραπείας» για να σας βοηθήσει να ξεκινήσετε τη θεραπεία με αυτόν τον τρόπο. Αυτή η συσκευασία περιέχει:
 - ο 4 καψάκια ανοιχτού γκρι χρώματος, τα οποία περιέχουν 0,23 mg οζανιμόδης. Παίρνετε ένα από αυτά τις ημέρες 1 έως 4 της θεραπείας.
 - ο 3 καψάκια ανοιχτού γκρι και πορτοκαλί χρώματος, τα οποία περιέχουν 0,46 mg οζανιμόδης. Παίρνετε ένα από αυτά τις ημέρες 5, 6 και 7.
- Από την ημέρα 8 και μετά, αφού ολοκληρώσετε τη «συσκευασία έναρξης», θα συνεχίσετε με μια «συσκευασία συντήρησης» που περιέχει πορτοκαλί καψάκια καθένα εκ των οποίων περιέχει τη συνιστώμενη δόση των 0,92 mg οζανιμόδης. Θα συνεχίσετε την κανονική θεραπεία με ένα καψάκιο των 0,92 mg την ημέρα. Εάν έχετε ήπια ή μέτρια χρόνια προβλήματα στο σκώτι, ο γιατρός σας ίσως χρειαστεί να σας μειώσει τη δόση «συντήρησης» σε ένα καψάκιο των 0,92 mg κάθε δεύτερη ημέρα.

Πώς να πάρετε το Zeposia

- Το Zeposia προορίζεται για χρήση από του στόματος.
- Να καταπίνετε το καψάκιο ολόκληρο.
- Μπορείτε να πάρετε το καψάκιο με ή χωρίς φαγητό.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Zeposia από την κανονική

Αν πάρετε μεγαλύτερη δόση Zeposia από ότι πρέπει, ενημερώστε έναν γιατρό ή πηγαίνετε αμέσως στο νοσοκομείο. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου και αυτό το φύλλο οδηγιών.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Zeposia

- Αν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση του Zeposia, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, αν ξεχάσετε να πάρετε τη δόση για ολόκληρη την ημέρα, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.
- Αν ξεχάσετε μία ή περισσότερες δόσεις εντός των πρώτων 14 ημερών από την έναρξη του Zeposia, απευθυνθείτε στον γιατρό σας για το πώς να ξεκινήσετε ξανά τη θεραπεία σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Zeposia

- Μη σταματήσετε να παίρνετε το Zeposia χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας.
- Συζητήστε με τον γιατρό σας πώς να ξεκινήσετε ξανά τη θεραπεία σας αν έχετε σταματήσει να παίρνετε το Zeposia:
 - για 1 ή περισσότερες ημέρες κατά τις πρώτες 14 ημέρες θεραπείας
 - για περισσότερες από 7 διαδοχικές ημέρες μεταξύ της ημέρας 15 και της ημέρας 28 της θεραπείας
 - για περισσότερες από 14 διαδοχικές ημέρες μετά την ημέρα 28 της θεραπείας.

Θα χρειαστεί να ξεκινήσετε ξανά τη «συσκευασία έναρξης της θεραπείας».

Το Zeposia θα παραμείνει στον οργανισμό σας για έως και 3 μήνες αφού σταματήσετε να το παίρνετε. Ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων (αριθμός λεμφοκυττάρων) μπορεί επίσης να παραμείνει χαμηλός κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος και μπορεί να εμφανιστούν ακόμα οι ανεπιθύμητες

ενέργειες που περιγράφονται σε αυτό το φύλλο (βλ. «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι η ΠΣ σας επιδεινώνεται αφού διακόψατε τη θεραπεία με Zerposia.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω:

- **Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα
 - χαμηλός καρδιακός ρυθμός
 - ουρολοίμωξη
 - αύξηση της αρτηριακής πίεσης
- **Όχι συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα
 - αλλεργική αντίδραση – τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν εξάνθημα.
- **Σπάνιες:** μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα
 - λοίμωξη του εγκεφάλου που ονομάζεται προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) (βλ. παράγραφο 2)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Πολύ συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα
 - λοιμώξεις στη μύτη ή στα ρουθούνια, στην ρινική κοιλότητα, στο στόμα, τον λαιμό (φάρυγγα) ή τον λάρυγγα, οι οποίες προκαλούνται από ιούς
 - χαμηλό επίπεδο ενός είδους λευκών αιμοσφαιρίων που λέγονται λεμφοκύτταρα
- **Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα
 - φλεγμονή του λαιμού (φαρυγγίτιδα)
 - λοίμωξη του αναπνευστικού (σημάδι πνευμονικής λοίμωξης)
 - έρπης ζωστήρας
 - απλός έρπης ή στοματικά έλκη (επιχείλιος έρπης)
 - πονοκέφαλος
 - μείωση της αρτηριακής πίεσης
 - πρήξιμο, ιδίως των αστραγάλων και των ποδιών, λόγω κατακράτησης υγρών (περιφερικό οίδημα)
 - αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στις αιματολογικές εξετάσεις (σημάδι ηπατικών προβλημάτων) ή κιτρίνισμα του δέρματος, των βλεννογόνων ή των ματιών (ίκτερος)
 - πνευμονικές ανωμαλίες, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν λαχάνιασμα
- **Όχι συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα
 - θαμπή όραση (οίδημα της ωχράς κηλίδας)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων

ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Zeposia

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και το κουτί μετά την ένδειξη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε αλλοίωση ή σημεία παραβίασης της συσκευασίας.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Zeposia

- Η δραστική ουσία είναι η οζανιμόδη.
 - *Zeposia 0,23 mg σκληρά καψάκια*
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 0,23 mg οζανιμόδης (ως υδροχλωρική).
 - *Zeposia 0,46 mg σκληρά καψάκια*
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 0,46 mg οζανιμόδης (ως υδροχλωρική).
 - *Zeposia 0,92 mg σκληρά καψάκια*
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 0,92 mg οζανιμόδης (ως υδροχλωρική).
- Τα άλλα συστατικά είναι
 - *Περιεχόμενο καψακίων:*
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, πυρίτιο κολλοειδές άνυδρο, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, μαγνήσιο στεατικό.
 - *Κέλυφος καψακίου:*
 - Κάθε καψάκιο των 0,23 mg περιέχει ζελατίνη, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172) και σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172).
 - Κάθε καψάκιο των 0,46 mg περιέχει ζελατίνη, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172) και σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172).
 - Κάθε καψάκιο των 0,92 mg περιέχει ζελατίνη, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) και σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172).
 - *Μελάνι εκτύπωσης:* σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172), κόμμεα λάκκας (E904), προπυλενογλυκόλη (E1520), διάλυμα αμμωνίας, πυκνό (E527), καλίου υδροξείδιο (E525).

Εμφάνιση του Zeposia και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Το σκληρό καψάκιο του Zeposia 0,23 mg, 14,3 mm, έχει ανοιχτό γκρι αδιαφανές κάλυμμα και σώμα, με τυπωμένο με μαύρο μελάνι το «OZA» στο κάλυμμα και το «0.23 mg» στο σώμα.
- Το σκληρό καψάκιο του Zeposia 0,46 mg, 14,3 mm, έχει πορτοκαλί αδιαφανές κάλυμμα και ανοιχτό γκρι αδιαφανές σώμα, με τυπωμένο με μαύρο μελάνι το «OZA» στο κάλυμμα και το «0.46 mg» στο σώμα.
- Το σκληρό καψάκιο του Zeposia 0,92 mg, 14,3 mm, έχει πορτοκαλί αδιαφανές κάλυμμα και σώμα, με τυπωμένο με μαύρο μελάνι το «OZA» στο κάλυμμα και το «0.92 mg» στο σώμα.

Μεγέθη συσκευασίας

- Η «συσκευασία έναρξης της θεραπείας» είναι μια συσκευασία καρτέλας που περιέχει 7 σκληρά καψάκια: 4 x 0,23 mg σκληρά καψάκια και 3 x 0,46 mg σκληρά καψάκια.
- Η συσκευασία συντήρησης περιέχει 28 x 0,92 mg σκληρά καψάκια ή 98 x 0,92 mg σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Ολλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι επίσης διαθέσιμες κατόπιν σάρωσης του κωδικού QR στην εξωτερική συσκευασία με ένα έξυπνο τηλέφωνο (smartphone). Οι ίδιες πληροφορίες είναι διαθέσιμες και στον ακόλουθο δικτυακό τόπο: www.zeposia-eu-pil.com.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) PSUR(s) για την οζανιμόδη, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Λαμβανομένων υπόψη των διαθέσιμων δεδομένων για τον(τους) σημαντικό(ούς) κίνδυνο(κινδύνους) σοβαρής ηπατικής βλάβης από αυθόρμητες αναφορές, ο εισηγητής της PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν οζανιμόδη θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την οζανιμόδη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) οζανιμόδη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.