

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zeposia 0,23 mg hårde kapsler
Zeposia 0,46 mg hårde kapsler
Zeposia 0,92 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Zeposia 0,23 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder ozanimodhydrochlorid svarende til 0,23 mg ozanimod.

Zeposia 0,46 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder ozanimodhydrochlorid svarende til 0,46 mg ozanimod.

Zeposia 0,92 mg hårde kapsler

Hver hård kapsel indeholder ozanimodhydrochlorid svarende til 0,92 mg ozanimod.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Zeposia 0,23 mg hårde kapsler

Lysegrå, uigennemsigtige hårde kapsler, 14,3 mm, præget i sort blæk med "OZA" på hæften og med "0.23 mg" på underdelen.

Zeposia 0,46 mg hårde kapsler

Hårde kapsler med en lysegrå, uigennemsigtig underdel og en orange, uigennemsigtig hætte, 14,3 mm, præget i sort blæk med "OZA" på hæften og med "0.46 mg" på underdelen.

Zeposia 0,92 mg hårde kapsler

Orange, uigennemsigtige hårde kapsler, 14,3 mm, præget i sort blæk med "OZA" på hæften og med "0.92 mg" på underdelen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Multipel sklerose

Zeposia er indiceret til behandling af voksne patienter med relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS) med aktiv sygdom defineret ved kliniske fund eller fund ved billeddannelse.

Colitis ulcerosa

Zeposia er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa (UC), som har haft utilstrækkeligt respons, mistet respons eller var intolerant over for enten konventionel behandling eller et biologisk middel.

4.2 Dosering og administration

Behandling bør påbegyndes under overvågning af en læge med erfaring i behandling af multipel sklerose (MS) eller colitis ulcerosa (UC).

Dosering

Den anbefalede dosis er 0,92 mg ozanimod én gang dagligt.

Det er nødvendigt at følge det indledende dosisoptrappingsprogram for ozanimod fra dag 1 til dag 7, som er vist nedenfor i tabel 1. Efter det 7 dages dosisoptrappingsprogram er dosen 0,92 mg én gang dagligt fra dag 8.

Tabel 1: Dosisoptrappingsprogram

Dag 1 – 4	0,23 mg én gang dagligt
Dag 5 – 7	0,46 mg én gang dagligt
Dag 8 og derefter	0,92 mg én gang dagligt

Genoptagelse af behandling efter afbrydelse af behandlingen

Det samme dosisoptrappingsprogram, som er vist i tabel 1, anbefales, når behandlingen afbrydes i:

- 1 dag eller længere i løbet af de første 14 dages behandling.
- mere end 7 på hinanden følgende dage fra dag 15 til dag 28 af behandlingen.
- mere end 14 på hinanden følgende dage efter dag 28 af behandlingen.

Hvis behandlingsafbrydelsen er af en kortere varighed end den ovenstående, skal behandlingen fortsættes med den næste dosis som planlagt.

Specielle populationer

Voksne over 55 år og ældre population

Der foreligger begrænsede tilgængelige data for RRMS-patienter > 55 år og for UC-patienter ≥ 65 år. Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter over 55 år. Der bør udvises forsigtighed hos MS-patienter over 55 år og hos UC-patienter over 65 år, da der er begrænsede data tilgængelig og mulig forhøjet risiko for bivirkninger hos denne population, især ved langvarig behandling (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Det anbefales, at patienter med let eller moderat kronisk nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A eller B) gennemfører 7 dages dosisoptrappingsprogrammet, og derefter tager 0,92 mg hver anden dag (se pkt. 5.2).

Ozanimod er ikke blevet evalueret hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Derfor må patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) ikke blive behandlet med ozanimod (se pkt. 4.3 og 5.2).

Pædiatrisk population

Zeposias sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Kapslerne kan tages sammen med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Immundefekt tilstand (se pkt. 4.4).
- Patienter, som i løbet af de seneste 6 måneder har oplevet myokardieinfarkt (MI), ustabil angina, slagtilfælde, transitorisk iskæmisk attack (TIA), dekomenseret hjertesvigt, hvor hospitalsindlæggelse var nødvendig, eller New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV hjertesvigt.
- Patienter med tidligere eller aktuelt andengrads atrioventrikulært (AV) blok type II eller tredjegrads AV-blok eller syg sinusknudesyndrom, medmindre patienten har en fungerende pacemaker.
- Svære aktive infektioner, aktive kroniske infektioner, såsom hepatitis og tuberkulose (se pkt. 4.4).
- Aktive maligniteter.
- Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).
- Under graviditet og hos fertile kvinder, som ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.4 og 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Bradyarytmi

Påbegyndelse af behandling med ozanimod

Før behandling med ozanimod påbegyndes, skal der hos alle patienter tages et EKG for at bestemme, om der er præeksisterende hjerteanomali til stede. Hos patienter med visse præeksisterende sygdomme anbefales det at overvåge den første dosis (se nedenfor).

Påbegyndelse af ozanimod kan føre til forbigående reduktioner i hjertefrekvensen (*heart rate*, HR) (se pkt. 4.8 og 5.1), og derfor skal det indledende dosisoptrappingsprogram følges for at nå til vedligeholdelsesdosen (0,92 mg) på dag 8 (se pkt. 4.2).

Efter den indledende dosis af ozanimod på 0,23 mg startede reduktionen i HR efter 4 timer med den største gennemsnitlige reduktion efter 5 timer, hvorefter den vendte tilbage mod *baseline* efter 6 timer. Ved yderligere dosisoptræninger var der ingen klinisk relevante reduktioner i HR. Der blev ikke observeret HR under 40 slag pr. minut. Hvis det er nødvendigt, kan reduktionen i HR, der induceres af ozanimod, reverseres med parenterale doser af atropin eller isoprenalin.

Der bør udvises forsigtighed, når ozanimod påbegyndes hos patienter i behandling med en betablokker eller en calciumkanalblokker (f.eks. diltiazem og verapamil), da der er mulighed for additive virkninger på nedsættelsen af HR. Behandling med betablokkere og calciumkanalblokkere kan påbegyndes hos patienter, der får stabile doser af ozanimod.

Administration af ozanimod hos patienter, der får en betablokker i kombination med en calciumkanalblokker, er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.5).

Overvågning af første dosis hos patienter med visse præeksisterende hjertesygdomme

Da der er en risiko for forbigående reduktioner i HR, når ozanimod påbegyndes, anbefales det at overvåge i 6 timer for tegn og symptomer på symptomatisk bradykardi efter den første dosis hos patienter med en hvilepuls < 55 slag i minuttet, andengrads [Mobitz type I] AV-blok eller tidligere myokardieinfarkt eller hjertesvigt (se pkt. 4.3).

Patienterne skal overvåges med puls- og blodtryksskontrol hver time i løbet af denne 6-timers periode. Der anbefales et EKG før og ved slutningen af denne 6-timers observationsperiode.

Der anbefales yderligere overvågning hos patienter som 6 timer efter dosis:

- har en hjertefrekvens på under 45 slag i minuttet
- har en hjertefrekvens, der i observationsperioden forbliver faldende. Dette kan tyde på, at hjertefrekvensen kan falde yderligere også efter de initiale 6-timers observation
- viser evidens for et nyopdukket andengrads eller højere AV-blok på EKG'et 6 timer efter dosis
- har et QTc-interval \geq 500 msek

I disse tilfælde skal der påbegyndes relevant behandling, og overvågningen skal fortsætte, indtil symptomerne/fundene er gået væk. Hvis det er nødvendigt med medicinsk behandling, skal overvågningen fortsættes natten over, og der skal igen udføres en 6-timers overvågning efter den anden dosis ozanimod.

Der bør rådføres med en kardiolog, før ozanimod påbegyndes, hos de følgende patienter for at beslutte, om ozanimod kan påbegyndes på sikker vis, og for at bestemme den mest hensigtsmæssige overvågningsstrategi

- anamnese med hjertestop, cerebrovaskulær sygdom, ukontrolleret hypertension eller svær, ubehandlet søvnapnø, anamnese med tilbagevendende synkope eller symptomatisk bradykardi,
- præeksisterende signifikant forlængelse af QT-intervallet (QTc over 500 msek) eller andre risici for QT-forlængelse, og hos patienter, der får andre lægemidler end betablokkere og calciumkanalblokkere, der kan potentiere bradykardi,
- ozanimod er ikke blevet undersøgt hos patienter, der får klasse Ia (f.eks. quinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol) antiarytmiske lægemidler, som er blevet forbundet med tilfælde af torsade de pointes hos patienter med bradykardi.

Leverfunktion

Der kan opstå forhøjede niveauer af aminotransferaser hos patienter, der får ozanimod (se pkt. 4.8). Der bør foreligge nylige (dvs. inden for de seneste 6 måneder) aminotransferase- og bilirubinniveauer, før behandling med ozanimod påbegyndes. Hvis der ikke er kliniske symptomer til stede, skal leveraminotransferase- og bilirubinniveauer kontrolleres ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 i løbet af behandlingen og derefter periodisk. Hvis leveraminotransferaserne stiger til over 5 gange den øvre normalgrænse (upper limit of normal, ULN), bør hyppigere kontroller iværksættes. Hvis leveraminotransferaserne bekræftes til at være over 5 gange ULN, skal behandlingen med ozanimod afbrydes og først genstartes, når niveauet af leveraminotransferaser er normaliseret.

Patienter, der udvikler symptomer, der tyder på leverdysfunktion, såsom uforklaret kvalme, opkastning, abdominalsmerter, træthed, anoreksi eller gulsot og/eller mørk urin, skal have kontrolleret deres leverenzymers, og ozanimod skal seponeres, hvis signifikant leverskade bekræftes. En genoptagelse af behandlingen afhænger af, om der fastlægges en anden årsag til leverskaden, og af patientens fordel ved at genoptage behandlingen *versus* risikoen for, at leverdysfunktionen vender tilbage.

Patienter med præeksisterende leversygdom kan have en øget risiko for at udvikle forhøjede leverenzzymer, når de tager ozanimod (se pkt. 4.2).

Ozanimod er ikke blevet undersøgt hos patienter med svær præeksisterende leverskade (Child-Pugh klasse C) og må ikke anvendes til disse patienter (se pkt. 4.3).

Immunsuppressive virkninger

Ozanimod har en immunsuppressiv virkning, der prædisponerer patienterne for en risiko for infektion, herunder opportunistiske infektioner, og kan øge risikoen for at udvikle maligniteter, herunder sådanne på huden. Lægerne skal overvåge patienterne nøje, især patienter med samtidige sygdomme eller kendte faktorer, såsom tidligere immunsuppressiv behandling. Hvis der er mistanke om sådan en risiko, skal lægen overveje at seponere behandlingen på baggrund af en vurdering af det enkelte tilfælde (se pkt. 4.3).

Infektioner

Ozanimod forårsager en gennemsnitlig reduktion i det perifere lymfocytaltal i blodet på ca. 45 % af *baseline*-værdierne som følge af en reversibel tilbageholdelse af lymfocytter i det lymfoide væv. Ozanimod kan derfor øge følsomheden over for infektioner (se pkt. 4.8).

Der skal indhentes en nylig (dvs. inden for 6 måneder eller efter seponering af tidligere MS- eller UC-behandling) fuldstændig blodtælling (*complete blood cell count*, CBC), herunder lymfocytaltal, før ozanimod påbegyndes.

Det anbefales også, at CBC vurderes periodisk i løbet af behandlingen. Hvis der bekræftes et absolut lymfocytaltal $< 0,2 \times 10^9/l$, skal det medføre en afbrydelse af ozanimodbehandlingen, indtil niveauet når $> 0,5 \times 10^9/l$, hvor det kan overvejes at genstarte behandlingen med ozanimod.

Påbegyndelse af administration af ozanimod hos patienter med en aktiv infektion skal udsættes, indtil infektionen er væk.

Patienterne skal instrueres i straks at indberette symptomer på infektion til lægen. Der skal iværksættes effektive diagnostiske og terapeutiske strategier hos patienter med infektionssymptomer, mens de er i behandling. Hvis en patient udvikler en alvorlig infektion, skal det overvejes at afbryde behandlingen med ozanimod.

Da eliminationen af ozanimod efter seponering kan tage op til 3 måneder, skal overvågningen for infektioner fortsættes i denne periode.

Tidligere og samtidig behandling med antineoplastiske, nonkortikosteroide immunsuppressive eller immunmodulerende behandlinger

I kliniske studier af MS og UC måtte patienter, der fik ozanimod, ikke få samtidige antineoplastiske, nonkortikosteroide immunsuppressive (f.eks. azathioprin og 6-mercaptopurin ved UC) eller immunmodulerende behandlinger, der anvendes til at behandle MS og UC. Anvendelse af ozanimod sammen med en eller flere af disse behandlinger forventes at øge risikoen for immunundertrykkelse og bør undgås.

I kliniske studier af UC var samtidig anvendelse af kortikosteroider tilladt og syntes ikke at påvirke sikkerheden eller virkningen af ozanimod, dog er langtidsdata om samtidig brug af ozanimod og kortikosteroider stadig begrænsede. Når der skiftes til ozanimod fra immunsuppressive lægemidler, skal der tages hensyn til halveringstiden og virkningsmekanismen, for at undgå en additiv virkning på immunsystemet, mens risikoen for sygdomsreakivering samtidigt skal minimeres. Ozanimod kan generelt startes umiddelbart efter seponering af interferon (IFN) eller glatiramer.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML er en opportunistisk virusinfektion af hjernen forårsaget af John Cunningham-virus (JCV), som typisk opstår hos immunkompromitterede patienter og kan føre til døden eller svær invaliditet. PML er blevet indberettet hos patienter i behandling med S1P-receptormodulatorer, herunder ozanimod, samt med andre lægemidler mod MS og UC. JCV-infektion, der fører til PML, er blevet forbundet med visse risikofaktorer (f.eks. polyterapi med immunsuppressive midler, svært immunkompromitterede patienter). Typiske symptomer forbundet med PML er forskelligartede, forværres i løbet af dage til uger og omfatter progressiv svaghed i den ene side af kroppen eller klodsethed med lemmerne, synsforstyrrelser og ændret tankegang, hukommelse og orientering, hvilket fører til forvirring og personlighedsændringer.

Lægerne skal være årvågne for kliniske symptomer eller fund på MR-scanninger, der kan tyde på PML. Fund på MR-scanninger kan fremkomme før kliniske tegn eller symptomer. Hvis der er mistanke om PML, skal behandlingen med ozanimod suspenderes, indtil PML er blevet udelukket. Hvis det bekræftes, skal behandlingen med ozanimod seponeres.

Vaccinationer

Der foreligger ingen kliniske data om virkningen og sikkerheden af vaccinationer hos patienter, der tager ozanimod. Anvendelse af levende, svækkede vacciner bør undgås under og i 3 måneder efter behandling med ozanimod.

Hvis immuniseringer med levende, svækkede vacciner er nødvendige, skal de administreres mindst 1 måned, før ozanimod påbegyndes. Vaccination mod varicella zoster-virus (VZV) af patienter, hvor der ikke er dokumenteret immunitet mod VZV, anbefales før behandling med ozanimod påbegyndes.

Kutane neoplasmer

Halvdelen af de neoplasmer, der blev indberettet med ozanimod i de MS kontrollerede fase 3-studier, bestod af non-melanom hudmaligniteter, hvoraf basalcellekarcinom var den mest almindelige hudneoplasme, og blev rapporteret med tilsvarende incidensrater i grupperne med kombineret ozanimod (0,2 %, 3 patienter) og IFN β -1a (0,1 %, 1 patient).

Hos patienter behandlet med ozanimod i UC kontrollerede kliniske studier havde én patient (0,2 %) i induktionsperioden pladecellekarcinom i huden og én patient (0,4 %) havde basalcellekarcinom i vedligeholdelsesperioden. Der var ingen tilfælde hos patienter, der fik placebo.

Da der er en mulig risiko for maligne hudvækster, skal patienter, der behandles med ozanimod, rådes til at undgå eksponering for sollys uden beskyttelse. Disse patienter må ikke få samtidig lysbehandling med UV-B-stråling eller PUVA-fotokemoterapi.

Makulært ødem

Makulært ødem med eller uden visuelle symptomer er observeret med ozanimod (se pkt. 4.8) hos patienter med præsisterende risikofaktorer eller komorbide sygdomme.

Patienter med en anamnese med uveitis eller diabetes mellitus eller underliggende/samtidigt eksisterende retinal sygdom har en øget risiko for makulært ødem (se pkt. 4.8). Det anbefales, at patienter med diabetes mellitus, uveitis eller en anamnese med retinal sygdom gennemgår en oftalmologisk undersøgelse, før behandling med ozanimod påbegyndes, og at de har opfølgende evalueringer under behandlingen.

Patienter, som har visuelle symptomer på makulært ødem, skal evalueres, og hvis det bekræftes, skal behandlingen med ozanimod seponeres. En beslutning om, hvorvidt ozanimod skal genoptages, efter symptomerne er væk, skal tages under hensyntagen til de mulige fordele og risici for den enkelte patient.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

PRES er et syndrom, der karakteriseres ved pludseligt opstået svær hovedpine, forvirring, krampeanfald og synstab. Symptomer på PRES er normalt reversible, men kan udvikle sig til et iskæmisk slagtilfælde eller cerebral blødning. I MS kontrollerede kliniske studier med ozanimod blev der rapporteret ét tilfælde af PRES hos en patient med Guillain-Barré-syndrom. Hvis der er mistanke om PRES, skal behandlingen med ozanimod seponeres.

Virkninger på blodtrykket

I kontrollerede kliniske studier af MS og UC blev hypertension rapporteret hyppigere hos patienter, der blev behandlet med ozanimod, end hos patienter, der blev behandlet med IFN β -1a IM (MS) eller placebo (UC), og hos patienter, der fik samtidig behandling med ozanimod og SSRI'er eller SNRI'er (se pkt. 4.8). Blodtrykket skal overvåges regelmæssigt under behandlingen med ozanimod.

Respiratoriske virkninger

Ozanimod skal anvendes med forsigtighed hos patienter med svær luftvejssygdom, lungefibrose og kronisk obstruktiv lungesygdom.

Samtidige lægemidler

Ozanimod bør ikke administreres sammen med monoaminoxidase (MAO)-hæmmere eller CYP2C8-induktor (rifampicin) (se pkt. 4.5).

Fertile kvinder

Da der er risiko for fosteret, er ozanimod kontraindiceret under graviditet og til fertile kvinder, som ikke anvender sikker kontraception. Før behandlingen påbegyndes, skal fertile kvinder informeres om risikoen for fosteret, de skal have taget en graviditetstest med negativt resultat og anvende sikker kontraception under behandlingen og i 3 måneder, efter at behandlingen er seponeret (se pkt. 4.3 og 4.6 og informationen i tjeklisten til sundhedspersoner).

Tilbagevenden af MS-sygdomsaktivitet efter seponering af ozanimod

Svær sygdomsforværring, herunder sygdomsrecidiv, er i sjældne tilfælde blevet rapporteret efter seponering af en anden SIP-receptormodulator. I langtidsforlængelsesstudiet af ozanimod blev der rapporteret kliniske relapser hos 3,3 % af patienterne efter permanent seponering af ozanimod. Ingen af patienterne havde svær sygdoms- eller invaliditetsforværring. Patienterne skal observeres for tilbagevenden af sygdomsaktivitet efter seponering af ozanimod, og der skal iværksættes passende behandling efter behov.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Brystcancerresistens-protein (BCRP)-hæmmers virkning på ozanimod

Samtidig administration af ozanimod og ciclosporin, en potent BCRP-hæmmer, havde ingen effekt på eksponeringen af ozanimod og de vigtigste aktive metabolitter (CC112273 og CC1084037).

CYP2C8-hæmmers virkning på ozanimod

Den samtidige administration af gemfibrozil (en potent hæmmer af CYP2C8) 600 mg 2 gange dagligt ved *steady-state* og en enkeltdosis af ozanimod 0,46 mg forhøjede eksponeringen (AUC) af de vigtige aktive metabolitter med ca. 47 % til 69 %. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af ozanimod og potente CYP2C8-hæmmere (f.eks. gemfibrozil, clopidogrel).

CYP2C8-induktors virkning på ozanimod

Samtidig administration af rifampicin (en potent induktor af CYP3A og P-gp og en moderat induktor af CYP2C8) 600 mg én gang dagligt ved *steady-state* og en enkeltdosis af ozanimod 0,92 mg nedsatte eksponeringen (AUC) af vigtige aktive metabolitter med ca. 60 % via CYP2C8-induktion, hvilket kan føre til et nedsat klinisk respons. Ozanimod bør ikke administreres sammen med CYP2C8-induktorer (dvs. rifampicin) (se pkt. 4.4).

Monoaminoxidase (MAO)-hæmmers virkning på ozanimod

Muligheden for en klinisk interaktion med MAO-hæmmere er ikke undersøgt. Administration sammen med MAO-B-hæmmere kan imidlertid nedsætte eksponeringen for de vigtige aktive metabolitter og kan føre til et nedsat klinisk respons. Ozanimod bør ikke administreres sammen med MAO-hæmmere (f.eks. selegilin, phenelzin) (se pkt. 4.4).

Ozanimods virkning på lægemidler, der sænker hjertefrekvensen eller atrioventrikulær overledning (f.eks. betablokkere eller calciumkanalblokkere)

Hos raske forsøgspersoner førte en enkelt dosis af ozanimod 0,23 mg med *steady-state* propranolol langtidsvirkende 80 mg én gang dagligt eller diltiazem 240 mg én gang dagligt ikke til nogen yderligere klinisk relevante ændringer i HR og PR-intervallet sammenlignet med enten propranolol eller diltiazem alene. Der bør udvises forsigtighed, når ozanimod påbegyndes hos patienter i behandling med en betablokker eller en calciumkanalblokker (se pkt. 4.4). Ozanimod er ikke blevet undersøgt hos patienter, der får andre lægemidler med bradykardisk effekt, eller antiarytmiske lægemidler (som er blevet forbundet med tilfælde af torsade de pointes hos patienter med bradykardi).

Vaccination

En vaccination kan være mindre effektiv under og i op til 3 måneder efter behandling med ozanimod. Anvendelse af levende, svækkede vacciner kan indebære en infektionsrisiko og bør derfor undgås under og i op til 3 måneder efter behandling med ozanimod (se pkt. 4.4).

Antineoplastiske, immunmodulerende eller nonkortikosteroide immunsuppressive behandlinger

Antineoplastiske, immunmodulerende eller nonkortikosteroide immunsuppressive behandlinger bør ikke administreres samtidigt på grund af risikoen for additive virkninger på immunsystemet (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/kontraception hos kvinder

Zeposia er kontraindiceret hos fertile kvinder, som ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.3). Derfor skal der foreligge en graviditetstest med negativt resultat, før behandlingen af fertile kvinder påbegyndes, og der skal rådgives om risikoen for fosteret. Fertile kvinder skal anvende sikker

kontraseption under behandlingen med ozanimod og i 3 måneder, efter at behandlingen er stoppet (se pkt. 4.4).

Specifikke foranstaltninger er også anført på tjeklisten til sundhedspersoner. Disse foranstaltninger skal implementeres, før ozanimod ordineres til kvindelige patienter, samt under behandlingen.

Hvis behandlingen med ozanimod stoppes for at planlægge en graviditet, skal det tages med i overvejelserne, at sygdomsaktiviteten kan vende tilbage (se pkt. 4.4).

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af ozanimod til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet, herunder fostertab og anomalier, især misdannelser af blodkar, generaliseret ødem (anasarka), og fejlplacerede testikler og ryghvirvler (se pkt. 5.3). Sphingosin-1-fosfat vides at være involveret i kardannelsen under embryogenese (se pkt. 5.3).

Derfor er Zeposia kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Zeposia skal seponeres 3 måneder før, der planlægges en graviditet (se pkt. 4.4). Hvis en kvinde bliver gravid i løbet af behandlingen, skal Zeposia seponeres. Der skal gives medicinsk rådgivning angående risikoen for skadelige virkninger på fosteret i forbindelse med behandlingen, og der skal udføres ultralydsundersøgelser.

Amning

Ozanimod/metabolitter udskilles i mælken hos behandlede dyr under diegivning (se pkt. 5.3). Som følge af risikoen for alvorlige bivirkninger af ozanimod/metabolitter hos ammede spædbørn må kvinder, der får ozanimod, ikke amme.

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata hos mennesker. I dyreforsøg blev der ikke observeret nogen bivirkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Zeposia påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger (> 5 %) i kontrollerede perioder af de kliniske studier hos voksne, der lider af MS og UC, er nasofaryngitis, forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og forhøjet gamma-glutamyltransferase (GGT).

De mest almindelige bivirkninger, der har ført til seponering, var relateret til forhøjede leverenzzymer (1,1 %) i de kliniske studier af MS. Forhøjede leverenzzymer, der førte til seponering, forekom hos 0,4 % af patienterne i kontrollerede kliniske studier af UC.

Den samlede sikkerhedsprofil var sammenlignelig hos patienter med multipel sklerose og colitis ulcerosa.

Tabel over bivirkninger

De observerede bivirkninger hos patienter i behandling med ozanimod er opstillet nedenunder efter systemorganklasse (SOC) og hyppighed for alle bivirkninger. Inden for hver enkelt SOC og hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger anføres først.

Hyppighederne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Tabel 2: Oversigt over bivirkninger indberettet ved kliniske studier af MS og UC

SOC	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Nasofaryngitis
	Almindelig	Faryngitis, viral luftvejsinfektion, urinvejsinfektion*, herpes zoster, herpes simplex
	Sjældnen	Progressiv multifokal leukoencefalopati
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Lymfopeni
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed (herunder udslæt og urticaria*)
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
Øjne	Ikke almindelig	Makulært ødem**
Hjerte	Almindelig	Bradykardi*
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension*†, ortostatisk hypotension
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Perifert ødem
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet gamma-glutamyltransferase, forhøjet bilirubin i blodet, unormal lungefunktionstest***

* Mindst én af disse bivirkninger blev rapporteret som værende alvorlig

† Omfatter hypertension, essentiel hypertension og forhøjet blodtryk (se pkt. 4.4).

** for patienter med præeksisterende faktorer (se pkt. 4.4)

*** herunder nedsat lungefunktionstest, unormal spirometri, nedsat forceret vital kapacitet, nedsat kulmonoxid-diffusionskapacitet, nedsat forceret ekspiratorisk volumen

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Forhøjede leverenzzymer

I kliniske studier af MS opstod der stigninger i ALAT til 5 gange den øvre normalgrænse (upper limit of normal, ULN) eller derover hos 1,6 % af patienterne behandlet med ozanimod 0,92 mg og hos 1,3 % af patienterne, der fik IFN β -1a IM. Stigninger på 3 gange ULN eller derover opstod hos 5,5 % af patienterne, der fik ozanimod, og hos 3,1 % af patienterne, der fik IFN β -1a IM. Mediantiden til en stigning på 3 gange ULN var 6 måneder. Hovedparten (79 %) fortsatte behandlingen med ozanimod, og værdierne vendte tilbage til < 3 gange ULN i løbet af ca. 2-4 uger. Ozanimod blev seponeret for en bekræftet stigning over 5 gange ULN. Samlet var seponeringsfrekvensen som følge af stigninger i leverenzzymer 1,1 % af MS-patienter, der fik ozanimod 0,92 mg, og 0,8 % af patienter, der fik IFN beta-1a IM.

Under induktionsperioden i kliniske studier af UC opstod der stigninger i ALAT til 5 gange ULN eller derover hos 0,9 % af patienterne behandlet med ozanimod 0,92 mg og hos 0,5 % af patienterne, der fik placebo. I vedligeholdelsesperioden opstod der stigninger hos hhv. 0,9 % og ingen patienter. I induktionsperioden opstod der stigninger i ALAT til 3 gange ULN eller derover hos 2,6 % af patienterne med colitis ulcerosa, der blev behandlet med ozanimod 0,92 mg og hos 0,5 % af patienterne, der fik placebo. I vedligeholdelsesperioden opstod der stigninger hos hhv. 2,3 % og ingen patienter. I kliniske kontrollerede og ukontrollerede studier af UC fortsatte størstedelen (96 %) af patienter med ALAT forhøjet til mere end 3 gange ULN behandlingen med ozanimod med tilbagevendende værdier til mindre end 3 gange ULN inden for ca. 2 til 4 uger.

I de kontrollerede kliniske studier af UC var den samlede seponeringsfrekvens som følge af stigninger i leverenzzymer 0,4 % hos patienter behandlet med ozanimod 0,92 mg og ingen hos patienter, der fik placebo.

Bradyarytmi

Efter den indledende dosis ozanimod 0,23 mg forekom den største gennemsnitlige reduktion fra *baseline* i siddende/ liggende HR efter 5 timer på dag 1 (fald på 1,2 slag i minuttet i kliniske studier af MS og 0,7 slag i minuttet i kliniske studier af UC) og vendte tilbage mod *baseline* efter 6 timer. Ved fortsat dosisoptræning var der ingen klinisk relevante reduktioner i HR.

I kliniske studier af MS blev der rapporteret bradykardi hos 0,5 % af de patienter, der blev behandlet med ozanimod, *versus* hos 0 % af de patienter, der blev behandlet med IFN β -1a IM, på dagen, hvor behandlingen blev påbegyndt (dag 1). Efter dag 1 var forekomsten af bradykardi 0,8 % med ozanimod, *versus* 0,7 % med IFN β -1a IM (se pkt. 5.1). Patienter, som oplevede bradykardi, var generelt asymptomatiske. Der blev ikke observeret hjertefrekvenser under 40 slag pr. minut.

I kliniske studier af MS blev der rapporteret førstegrads atrioventrikulært blok hos 0,6 % (5/882) af de patienter, der blev behandlet med ozanimod, *versus* 0,2 % (2/885) hos dem, der blev behandlet med IFN β -1a IM. Ud af de tilfælde, der blev rapporteret med ozanimod, blev 0,2 % af dem rapporteret på dag 1, og 0,3 % blev rapporteret efter dag 1.

Under induktionsperioden i kliniske studier af UC blev bradykardi rapporteret på dagen for behandlingsstart (Dag 1) hos 0,2 % af patienterne, der blev behandlet med ozanimod og hos ingen af patienterne, der fik placebo. Efter Dag 1 blev bradykardi rapporteret hos 0,2 % af patienterne, der blev behandlet med ozanimod. Under vedligeholdelsesperioden blev bradykardi ikke rapporteret.

Forhøjet blodtryk

I kliniske studier af MS havde patienter, der blev behandlet med ozanimod, en gennemsnitlig forhøjelse af det systoliske blodtryk på ca. 1-2 mmHg mere end dem, der blev behandlet med IFN β -1a IM, og ca. 1 mmHg mere end IFN β -1a IM i diastolisk blodtryk. Det forhøjede systoliske tryk blev først detekteret ca. 3 måneder efter, at behandlingen blev påbegyndt, og det forblev stabilt i løbet af hele behandlingen.

Hypertensionsrelaterede hændelser (hypertension, essentiel hypertension og forhøjet blodtryk) blev rapporteret som en bivirkning hos 4,5 % af de patienter, der blev behandlet med ozanimod 0,92 mg, og hos 2,3 % af de patienter, der blev behandlet med IFN β -1a IM.

Under induktionsperioden i kliniske studier af UC, havde patienter, der blev behandlet med ozanimod en gennemsnitlige stigning på 1,4 mm Hg i systolisk blodtryk i forhold til placebo (3,7 *vs.* 2,3 mm Hg) og 1,7 mm Hg i diastolisk blodtryk i forhold til placebo (2,3 *vs.* 0,6 mm Hg). Under vedligeholdelsesperioden havde patienter, der blev behandlet med ozanimod, en gennemsnitlig stigning på 3,6 mm Hg i systolisk blodtryk i forhold til placebo (5,1 *vs.* 1,5 mm Hg) og 1,4 mm Hg i diastolisk blodtryk i forhold til placebo (2,2 *vs.* 0,8 mm Hg).

Hypertension blev rapporteret som en bivirkning hos 1,2 % af patienterne, der blev behandlet med ozanimod 0,92 mg, og hos ingen af patienterne, der fik placebo i induktionsperioden. I vedligeholdelsesperioden blev der rapporteret hypertension hos 2,2 % af patienterne i hver behandlingsarm. Hypertensiv krise blev rapporteret hos to patienter, der blev behandlet med ozanimod, der kom sig uden behandlingsafbrydelse, og hos én patient, der fik placebo.

Fald i antallet af lymfocytter i blodet

I kliniske studier af MS oplevede 3,3 % og i kontrollerede kliniske studier af UC oplevede 3 % af patienterne lymfocytaltal under $0,2 \times 10^9/l$, og værdierne vendte generelt tilbage til over $0,2 \times 10^9/l$, mens de fortsatte behandlingen med ozanimod.

Infektioner

I kliniske studier af MS svarede den samlede infektionshyppighed (35 %) med ozanimod 0,92 mg til hyppigheden for IFN β -1a IM. Den samlede hyppighed af alvorlige infektioner var sammenlignelig mellem ozanimod (1 %) og IFN β -1a IM (0,8 %) i kliniske studier af MS.

Under induktionsperioden i kliniske studier af UC var den samlede infektionshyppighed og infektionshyppigheden af alvorlige infektioner hos patienter behandlet med ozanimod eller placebo ens (hhv. 9,9 % *versus* 10,7 % og 0,8 % *versus* 0,4 %). Under vedligeholdelsesperioden var den samlede infektionshyppighed hos patienter, der blev behandlet med ozanimod, højere end hos patienter, der fik placebo (23 % *versus* 12 %), og infektionshyppigheden af alvorlige infektioner var sammenlignelig (0,9 % *versus* 1,8 %).

Ozanimod øgede risikoen for herpes-infektioner, infektion i de øvre luftveje og urinvejsinfektion.

Herpes-infektioner

I kliniske studier af MS blev herpes zoster rapporteret som en bivirkning hos 0,6 % af patienterne behandlet med ozanimod 0,92 mg og hos 0,2 % af patienterne, der fik IFN β -1a IM.

I kliniske studier af UC blev herpes zoster rapporteret hos 0,4 % af patienterne, der blev behandlet med ozanimod 0,92 mg og hos ingen af patienterne, der fik placebo i induktionsperioden. I vedligeholdelsesperioden blev herpes zoster rapporteret hos 2,2 % af patienterne, der blev behandlet med ozanimod 0,92 mg, og hos 0,4 % af patienterne, der fik placebo. Ingen var alvorlige eller dissemineret.

Luftveje

Der blev observeret mindre dosisafhængige reduktioner i forceret ekspiratorisk volumen i 1 sekund (FEV1) og i forceret vital kapacitet (FVC) med ozanimodbehandlingen. Efter 3 og 12 måneders behandling i kliniske studier af MS, var mediane ændringer fra *baseline* i FEV1 (FVC) i gruppen med ozanimod 0,92 mg hhv. -0,07 l og -0,1 l (-0,05 l og -0,065 l), med mindre ændringer fra *baseline* i gruppen med IFN β -1a (FEV1: -0,01 l og -0,04 l, FVC: 0,00 l og -0,02 l).

Tilsvarende til kliniske studier af MS blev mindre middel-reduktioner i lungefunktionstests observeret med ozanimod relativt til placebo (FEV1 and FVC) under induktionsperioden i kliniske studier af UC. Der var ingen yderligere reduktioner ved langtidsbehandling med ozanimod, i vedligeholdelsesperioden og disse mindre ændringer i lungefunktionstests var reversible hos patienter re-randomiseret til placebo.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Hos patienter med en overdosering af ozanimod skal der overvåges for tegn og symptomer på bradykardi, hvilket kan omfatte natteovervågning. Regelmæssige målinger af HR og blodtrykket er nødvendigt, og der skal udføres EKG'er (se pkt. 4.4 og 5.1). Reduktionen i HR induceret af ozanimod er reversibel ved administration af parenteral atropin eller isoprenalin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AA38

Virkningsmekanisme

Ozanimod er en potent sphingosin-1-fosfat (S1P)-receptormodulator, som binder med høj affinitet til sphingosin-1-fosfatreceptorer 1 og 5. Ozanimod har minimal eller ingen aktivitet på S1P₂, S1P₃ og

S1P₄. *In vitro* har ozanimod og dets vigtige aktive metabolitter udvist en sammenlignelig aktivitet og selektivitet for S1P₁ og S1P₅. Mekanismen, hvorved ozanimod udøver sin terapeutiske virkning mod MS og UC, er ukendt, men den kan involvere reduktion af lymfocytmigration ind i centralnervesystemet (CNS) og tarmen.

Den ozanimod-inducerede reduktion af lymfocytter i den perifere cirkulation har differentielle effekter på leukocyt underpopulationer, med et større fald i celler, der er involveret i det adaptive immunrespons. Ozanimod har minimal indflydelse på celler, der er involveret i det medfødte immunrespons, som bidrager til immunovervågning.

Ozanimod metaboliseres i omfattende grad hos mennesker, hvorved der dannes et antal aktive cirkulerende metabolitter inklusive to hovedmetabolitter (se pkt. 5.2). Hos mennesker er ca. 94 % af den totale cirkulerende aktive substans eksponering bestående af ozanimod (6 %), og de to hovedmetabolitter CC112273 (73 %) og CC1084037 (15 %) (se pkt. 5.2).

Farmakodynamisk virkning

Reduktion af lymfocytter i perifert blod

I aktivt kontrollerede kliniske studier af MS og placebo kontrollerede studier af UC faldt det gennemsnitlige lymfocytantal til ca. 45 % af *baseline* efter 3 måneder (omtrentligt gennemsnitligt lymfocytantal i blodet $0,8 \times 10^9/l$), og det forblev stabilt under behandlingen med ozanimod. Efter seponering af ozanimod 0,92 mg var mediantiden til genetablering af lymfocytter i perifert blod til normalområdet ca. 30 dage, hvoraf ca. 80 % til 90 % af patienterne vendte tilbage til normalen inden for af 3 måneder (se pkt. 4.4 og 4.8).

Reduktion i fækal calprotectin (FCP)

Hos patienter med UC, resulterede behandling med ozanimod i et fald i den inflammatoriske markør fækal calprotectin (FCP) under induktionsperioden, som derefter blev opretholdt i hele vedligeholdelsesperioden.

Hjertefrekvens og -rytme

Ozanimod kan forårsage en forbigående reduktion i HR, når doseringen påbegyndes (se pkt. 4.4 og 4.8). Denne negative kronotrope virkning er mekanisme-relateret til aktiveringen af GIRK (*G-protein-coupled inwardly rectifying potassium*)-kanaler via S1P₁-receptorsimulering af ozanimod og dets aktive metabolitter, hvilket fører til cellulær hyperpolarisering og nedsat eksitabilitet med en observeret maksimal virkning på HR inden for 5 timer efter doseringen. Som følge af den funktionelle antagonisme i S1P₁-receptorerne desensibiliserer et dosisoptrappingsprogram med ozanimod 0,23 mg, efterfulgt af 0,46 mg og 0,92 mg successivt GIRK-kanaler, indtil vedligeholdelsesdosis er nået. Efter dosisoptrappingsperioden vender HR tilbage til *baseline* ved fortsat administration af ozanimod.

Potentiale til at forlænge QT-intervallet

I et randomiseret, positivt kontrolleret og placebokontrolleret studie med grundig undersøgelse af QT, som anvendte et 14 dages dosisoptrappingsprogram med 0,23 mg dagligt i 4 dage, 0,46 mg dagligt i 3 dage, 0,92 mg dagligt i 3 dage og 1,84 mg dagligt i 4 dage, og med raske forsøgspersoner, blev der ikke observeret evidens for QTc-forlængelse, vist ved den øvre grænse af det 95 % etsidede konfidensinterval (CI), der var under 10 ms. En koncentrations-QTc-analyse for ozanimod og de primære aktive metabolitter, CC112273 og CC1084037 viste sammen med data fra et andet fase 1-studie en øvre grænse for 95 % CI for modelafledt QTc (korrigeret for placebo og *baseline*) på under 10 ms ved maksimale koncentrationer opnået med ozanimoddoser $\geq 0,92$ mg én gang dagligt.

Klinisk virkning og sikkerhed

Multipel sklerose

Ozanimod blev evalueret i 2 randomiserede, dobbeltblindede, dobbelt-dummy aktivt kontrollerede kliniske fase 3-studier med parallelle grupper med tilsvarende design og endepunkter hos patienter med relapserende-remitterende MS (RRMS). Studie 1 – SUNBEAM var et 1-års studie med patienter,

der fortsatte deres tildelte behandling udover 12 måneder, indtil den sidste inkluderede patient havde gennemført studiet. Studie 2 - RADIANCE var et 2-års studie.

Dosis af ozanimod var 0,92 mg og 0,46 mg oralt én gang dagligt med en startdosis på 0,23 mg på dag 1-4, efterfulgt af en optrapning til 0,46 mg på dag 5-7 og efterfulgt af den tildelte dosis på dag 8 og derefter. Dosis af IFN β -1a, den aktive komparator, var 30 μ g intramuskulært én gang ugentligt. Begge studier inkluderede patienter med aktiv sygdom, defineret som patienter med mindst ét relaps inden for det seneste år eller ét relaps inden for de seneste 2 år med evidens for mindst én gadolinium-forstærket (GdE)-læsion i løbet af det seneste år og med en score på den udvidede invaliditetsstatus skala (*expanded disability status scale*, EDSS) fra 0 til 5,0.

Der blev udført neurologiske evalueringer ved *baseline*, hver 3. måned og på tidspunktet for et mistænkt relaps. Der blev udført MR-scanninger ved *baseline* (studie 1 og 2), efter 6 måneder (SUNBEAM), 1 år (studie 1 og 2) og 2 år (RADIANCE).

Det primære endepunkt for både SUNBEAM og RADIANCE var den annualiserede relapsrate (ARR) over behandlingsperioden (mindst 12 måneder) for SUNBEAM og over 24 måneder for RADIANCE. De vigtigste, sekundære endepunkter omfattede 1) antallet af nye eller voksende MRI T2-hyperintense læsioner på MR-scanninger over 12 og 24 måneder, 2) antallet af MRI T1-GdE-læsioner på MR-scanninger efter 12 og 24 måneder og 3) tiden til bekræftet invaliditetsprogression defineret som mindst en stigning på 1 point fra *baseline* EDSS, der varede ved i 12 uger. Bekræftet invaliditetsprogression blev evalueret prospektivt i en puljet analyse af studie 1 og 2.

I SUNBEAM blev 1346 patienter randomiseret til at få ozanimod 0,92 mg (n = 447), ozanimod 0,46 mg (n = 451) eller IFN β -1a IM (n = 448). 94 % af patienterne behandlet med 0,92 mg ozanimod, 94 % af patienterne behandlet med 0,46 mg ozanimod og 92 % af patienterne behandlet med IFN β -1a IM gennemførte studiet. I RADIANCE blev 1313 patienter randomiseret til at få ozanimod 0,92 mg (n = 433), ozanimod 0,46 mg (n = 439) eller IFN β -1a IM (n = 441). 90 % af patienterne behandlet med ozanimod 0,92 mg, 85 % af patienterne behandlet med ozanimod 0,46 mg og 85 % af patienterne behandlet med IFN β -1a IM gennemførte studiet. Patienter, som indgik i et af de 2 studier, havde en gennemsnitsalder på 35,5 år (interval 18-55), 67 % var kvinder, gennemsnitstiden siden de første MS-symptomer var 6,7 år. Den mediane EDSS-score ved *baseline* var 2,5. Ca. en tredjedel af patienterne var blevet behandlet med en sygdomsmodificerende behandling (*disease-modifying therapy*, DMT), hovedsageligt interferon eller glatirameracetat. Ved *baseline* var det gennemsnitlige antal relapser i det seneste år 1,3, og 45 % af patienterne havde en eller flere T1 Gd-forstærkede læsioner (gennemsnit 1,7).

Resultaterne for SUNBEAM og RADIANCE er vist i tabel 3. Virkningen er blevet påvist for ozanimod 0,92 mg med en dosiseffekt observeret for studieendepunkterne vist i tabel 3.

Demonstration af virkning for 0,46 mg var mindre robust, da denne dosis ikke viste en signifikant virkning for det primære endepunkt i RADIANCE, når den foretrukne negative binomialmodel-strategi blev anvendt.

Tabel 3: Vigtigste kliniske endepunkter og MR-scanningsendepunkter hos RMS-patienter fra studie 1 - SUNBEAM og studie 2 - RADIANCE

Endepunkter	SUNBEAM (≥ 1 år)*		RADIANCE (2 år)	
	Ozanimod 0,92 mg (n = 447) %	IFN β-1a IM 30 µg (n = 448) %	Ozanimod 0,92 mg (n = 433) %	IFN β-1a IM 30 µg (n = 441) %
Kliniske endepunkter				
Annualiseret relapsrate (Primært endepunkt) Relativ reduktion	0,181	0,350	0,172	0,276
	48 % (p < 0,0001)		38 % (p < 0,0001)	
Andel relapsfrie**	78 % (p = 0,0002) ¹	66 %	76 % (p = 0,0012) ¹	64 %
Andel med 3-måneders bekræftet invaliditetsprogression (<i>confirmed disability progression</i> , CDP) ^{†2} Hazard ratio (95 % CI)	7,6 % ozanimod vs. 7,8 % IFN β-1a IM 0,95 (0,679; 1,330)			
Andel med 6-måneders CDP ^{†2#} Hazard ratio (95 % CI)	5,8 % ozanimod vs. 4,0 % IFN β-1a IM 1,413 (0,922; 2,165)			
Endepunkter for MR-scanning				
Gennemsnitligt antal nye eller voksende T2-hyperintense læsioner på MR-scanningen ³ Relativ reduktion	1,465	2,836	1,835	3,183
	48 % (p < 0,0001)		42 % (p < 0,0001)	
Gennemsnitligt antal T1 Gd-forstærkede læsioner ⁴ Relativ reduktion	0,160	0,433	0,176	0,373
	63 % (p < 0,0001)		53 % (p = 0,0006)	

* Gennemsnitsvarigheden var 13,6 måneder

** Nominel p-værdi for endepunkter ikke inkluderet i den hierakiske testing og ikke justeret for multiplicitet

[†]Invaliditetsprogression defineret som en stigning på 1 punkt i EDSS, bekræftet 3 måneder eller 6 måneder senere

[#]I en *post-hoc*-analyse af 6-måneders CDP, som inkluderede data fra den åbne forlængelse (studie 3), blev HR (95 % CI) bestemt til 1,040 (0,730; 1,482).

¹ Log-rank-test

² Prospektivt planlagt puljet analyse af studie 1 og 2

³ Over 12 måneder for studie 1 og over 24 måneder for studie 2

⁴ Ved 12 måneder for studie 1 og ved 24 måneder for studie 2

I SUNBEAM og RADIANCE førte behandlingen med ozanimod 0,92 mg til reduktioner i den gennemsnitlige procentvise ændring fra *baseline* i normaliseret hjernevolumen sammenlignet med IFN beta-1a IM (hhv. -0,41 % *versus* -0,61 % og -0,71 % *versus* -0,94 %, nominel p-værdi < 0,0001 for begge studier).

Studierne inkluderede DMT-naive og tidligere behandlede patienter med aktiv sygdom, defineret ved kliniske fund eller fund fra billeddannelse. *Post-hoc*-analyser af patientpopulationer med forskellige *baseline*-niveauer af sygdomsaktivitet, herunder aktiv og meget aktiv sygdom, viste, at ozanimods virkning på kliniske endepunkter og endepunter fra billeddannelse var i overensstemmelse med den samlede population.

Langtidsdata

Patienter med RRMS, som gennemførte SUNBEAM-, RADIANCE-, fase 2 forlængelses- eller fase 1 PK/PD-studierne, kunne indgå i en åben forlængelse (studie 3 - DAYBREAK), og de fik ozanimod 0,92 mg én gang dagligt for at vurdere langtidsikkerheden og -virkningen af ZEPOSIA. I alt blev 2.494 forsøgspersoner behandlet med ozanimod 0,92 mg én gang dagligt i DAYBREAK (736 patienter skiftede fra interferon beta-1a IM 30 µg én gang ugentligt, 877 skiftede fra ozanimod 0,46 mg én gang dagligt og 881 fortsatte med ozanimod 0,92 mg én gang dagligt) med en median

behandlingsvarighed på 68 måneder op til maksimalt 81 måneder. Den justerede annualiserede relapsrate (ARR) var 0,098 (95 % CI: 0,082; 0,117) for alle forsøgspersoner i løbet af behandlingsperioden, og 69,1 % af patienterne forblev relapsfri. Forsøgspersoner, der fortsatte med ozanimod 0,92 mg ind i DAYBREAK, havde en ARR på 0,090 (95 % CI: 0,073; 0,111). I alt 379 (15,2 %) af forsøgspersonerne oplevede 6-måneders bekræftet invaliditetsprogression i løbet af studiet.

Colitis ulcerosa

Virkingen og sikkerheden af ozanimod blev undersøgt i to multicentre, randomiserede, dobbelt blindet, placebo-kontrollerede kliniske studier [TRUENORTH-I (induktionsperiode) og TRUENORTH-M (vedligeholdelsesperiode)] hos voksne patienter under 75 år med moderat til alvorlig aktiv colitis ulcerosa. TRUENORTH-I inkluderede patienter, der var randomiseret 2:1 til ozanimod 0,92 mg eller placebo. Den 10-ugers induktionsperiode (TRUENORTH-I) blev efterfulgt af en 42-ugers randomiseret tilbagetrækningsvedligeholdelsesperiode (TRUENORTH-M) med i alt 52 ugers behandling. Ozanimod blev administreret som monoterapi (dvs. uden samtidig brug af biologiske stoffer og ikke-kortikosteroid immunsuppressiva) for UC.

Studiet inkluderede patienter med moderat til alvorlig aktiv colitis ulcerosa defineret ved *baseline* (uge 0) som en Mayo-score på 6 til 12, inklusive en Mayo-endoskopi-subscore på ≥ 2 .

TRUENORTH-I (induktionsstudie)

I *TRUENORTH-I* blev patienter randomiseret til enten at få ozanimod 0,92 mg oralt én gang dagligt (n = 429) eller placebo (n = 216) begyndende med dosistitrering (se pkt. 4.2). Patienterne fik samtidig aminosalicylater (f.eks. mesalazin 71 %; sulfasalazin 13 %) og/eller orale kortikosteroider (33 %) ved en stabil dosis før og under induktionsperioden.

30 % af patienterne havde utilstrækkeligt respons, mistet respons eller var intolerant over for TNF-blokkere. Af disse patienter i forudgående behandling med biologiske midler, fik 63 % mindst to eller flere biologiske midler inklusiv TNF-blokkere; 36 % responderede ikke til mindst en TNF-blokker; 65 % mistede respons til en TNF-blokker; 47 % fik en integrin receptorblokker (f.eks. vedolizumab); 41 % af patienterne responderede ikke og/eller var intolerant over for immunmodulatorer. Ved *baseline* havde patienter en median Mayo-score på 9 med 65 % af patienterne mindre end eller lig med 9 og 35 % havde større end 9.

Det primære endepunkt var klinisk remission ved uge 10 og de vigtigste sekundære endepunkter ved uge 10 var klinisk respons, endoskopisk forbedring og mukosal heling.

En signifikant større andel af patienter, der blev behandlet med ozanimod, opnåede klinisk remission, klinisk respons, endoskopisk forbedring og mukosal heling sammenlignet med placebo ved uge 10, som vist i tabel 4.

Tabel 4: Andel af patienter, der opfylder effektendepunkter i induktionsperioden fra TRUENORTH-I (ved uge 10)

	Ozanimod 0,92 mg (n = 429)		Placebo (n = 216)		Behandlings- forskel % ^a (95 % KI)
	n	%	n	%	
Klinisk remission^b	79	18 %	13	6 %	12 % (7,5; 17,2)^f
Uden tidligere TNF-blokker-eksponering	66/299	22 %	10/151	7 %	
Tidligere TNF-blokker-eksponering	13/130	10 %	3/65	5 %	

	Ozanimod 0,92 mg (n = 429)		Placebo (n = 216)		Behandlings- forskel % ^a (95 % KI)
	n	%	n	%	
Klinisk respons^c	205	48 %	56	26 %	22 % (14,4; 29,3)^f
Uden tidligere TNF-blokker-eksponering	157/299	53 %	44/151	29 %	
Tidligere TNF-blokker-eksponering	48/130	37 %	12/65	19 %	
Endoskopisk forbedring^d	117	27 %	25	12 %	16 % (9,7; 21,7)^f
Uden tidligere TNF-blokker-eksponering	97/299	32 %	18/151	12 %	
Tidligere TNF-blokker-eksponering	20/130	15 %	7/65	11 %	
Mukosal heling^e	54	13 %	8	4 %	9 % (4,9; 12,9)^g
Uden tidligere TNF-blokker-eksponering	47/299	16 %	6/151	4 %	
Tidligere TNF-blokker-eksponering	7/130	5 %	2/65	3 %	

KI = konfidensinterval; TNF = *tumor necrosis factor*.

^a Behandlingsforskel (justeret for stratifikationsfaktorer af tidligere eksponering for TNF-blokker og brug af kortikosteroider ved *baseline*).

^b Klinisk remission er defineret som: RBS = 0, SFS ≤ 1 (og et fald på ≥ 1 point fra SFS *baseline*) og endoskopisubscore ≤ 1 point uden vulnerabilitet.

^c Klinisk respons er defineret som en reduktion fra *baseline* i 9-point Mayo-scoren på ≥ 2 point og ≥ 35 % og en reduktion fra *baseline* i RBS på ≥ 1 point eller en absolut RBS på ≤ 1 point.

^d Endoskopisk forbedring er defineret som en endoskopisk Mayo-score ≤ 1 point uden vulnerabilitet.

^e Mukosal heling defineret som både endoskopisk Mayo-score ≤ 1 point uden vulnerabilitet og histologisk remission (Geboes indexscore < 2,0 indikerer ingen neutrofiler i de epiteliale krypter eller lamina propria, ingen stigning i eosinofiler og ingen ødelæggelse af krypter, erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv).

^f p < 0,0001.

^g p < 0,001.

Rektal blødnings-(RBS) og afføringshyppigheds-(SFS) subscore

Fald i rektal blødnings- og afføringshyppigheds-subscore blev observeret så tidligt som uge 2 (dvs. 1 uge efter afslutning af den påkrævede 7 dages dosistitrering) hos patienter, der blev behandlet med ozanimod. En nominelt signifikant større andel af forsøgspersonerne opnåede symptomatisk remission, defineret som RBS=0 og SFS ≤ 1 og et fald fra *baseline* på ≥ 1 med ozanimod 0,92 mg end med placebo i uge 5 (27 % vs. 15 %) og i uge 10 i induktionsperioden (37,5 % vs. 18,5 %).

Patienter, der havde et fald fra *baseline* i SFS og/eller RBS på mindst 1 point, men ikke opnåede klinisk respons eller klinisk remission i uge 10 i TRUENORTH-I, havde en øget frekvens af symptomatisk remission efter yderligere 5 ugers ozanimodbehandling, 21 % (26/126). Frekvensen af symptomatisk remission hos disse patienter fortsatte med at stige gennem yderligere 46 ugers behandling, 50 % (41/82).

TRUENORTH-M (vedligeholdelsesstudie)

For at blive randomiseret til behandling i vedligeholdelsesstudiet (TRUENORTH-M) skulle patienterne have fået ozanimod 0,92 mg og have klinisk respons ved uge 10 i induktionsperioden. Patienterne kunne komme fra enten TRUENORTH-I eller fra en ublindt gruppe, der fik ozanimod 0,92 mg. Patienterne blev (re-)randomiseret i en dobbelt-blindet gruppe 1:1 til at få enten ozanimod 0,92 mg (n = 230) eller placebo (n = 227) i 42 uger. Den totale varighed af studiet var 52 uger, inklusive både induktions- og vedligeholdelsesperioderne. Virkningsvurderinger var ved uge 52. Ved samtidig behandling med aminosalicylater skulle behandlingen forblive stabil til uge 52. Patienter i samtidig behandling med kortikosteroider skulle nedtrappe deres dosis ved påbegyndelse af vedligeholdelsesperioden.

Ved starten af studiet var 35 % i klinisk remission, 29 % blev behandlet med kortikosteroider og 31 % af patienterne var tidligere behandlet med TNF-blokkere.

Som vist i tabel 5, var det primære endepunkt andelen af patienter i klinisk remission ved uge 52. De vigtigste sekundære endepunkter ved uge 52 var andelen af patienter med klinisk respons, endoskopisk forbedring, vedligeholdelse af klinisk remission ved uge 52 i undergruppen af patienter i remission ved uge 10, kortikosteroid-fri klinisk remission, mukosal heling og holdbar klinisk remission.

Tabel 5: Andel af patienter, der møder effektendepunkter i vedligeholdelsesperioden i TRUENORTH-M (ved uge 52)

	Ozanimod 0,92 mg (n = 230)		Placebo (n = 227)		Behandlings- forskel % ^a (95 % KI)
	n	%	n	%	
Klinisk remission^b	85	37 %	42	19 %	19 % (10,8; 26,4)ⁱ
Uden tidligere TNF-blokker-eksponering	63/154	41 %	35/158	22 %	
Tidligere TNF-blokker-eksponering	22/76	29 %	7/69	10 %	
Klinisk respons^c	138	60 %	93	41 %	19 % (10,4; 28,0)ⁱ
Uden tidligere TNF-blokker-eksponering	96/154	62 %	76/158	48 %	
Tidligere TNF-blokker-eksponering	42/76	55 %	17/69	25 %	
Endoskopisk forbedring^d	105	46 %	60	26 %	19 % (11,0; 27,7)ⁱ
Uden tidligere TNF-blokker-eksponering	77/154	50 %	48/158	30 %	
Tidligere TNF-blokker-eksponering	28/76	37 %	12/69	17 %	
Vedligeholdelse af klinisk remission ved uge 52 i undergruppen af patienter i remission ved uge 10^e	41/79	52 %	22/75	29 %	24 % (9,1; 38,6)^k
Uden tidligere TNF-blokker-eksponering	37/64	58 %	19/58	33 %	
Tidligere TNF-blokker-eksponering	4/15	27 %	3/17	18 %	
Kortikosteroid-fri klinisk remission^f	73	32 %	38	17 %	15 % (7,8; 22,6)^j
Uden tidligere TNF-blokker-eksponering	55/154	36 %	31/158	20 %	
Tidligere TNF-blokker-eksponering	18/76	24 %	7/69	10 %	
Mukosal heling^g	68	30 %	32	14 %	16 % (8,2; 22,9)^j
Uden tidligere TNF-blokker-eksponering	51/154	33 %	28/158	18 %	
Tidligere TNF-blokker-eksponering	17/76	22 %	4/69	6 %	
Kontinuerlig klinisk remission^h	41	18 %	22	10 %	8 % (2,8; 13,6)^l
Uden tidligere TNF-blokker-eksponering	37/154	24 %	19/158	12 %	
Tidligere TNF-blokker-eksponering	4/76	5 %	3/69	4 %	

KI = konfidensinterval; TNF = tumor necrosis factor.

^a Behandlingsforskel (justeret for stratifikationsfaktorer af klinisk remission og samtidig brug af kortikosteroider ved uge 10).

^b Klinisk remission er defineret som: RBS = 0, SFS ≤ 1 (og et fald på ≥ 1 point fra SFS *baseline*) og endoskopisk-subscore ≤ 1 uden vulnerabilitet.

^c Klinisk respons er defineret som: En reduktion fra *baseline* i 9-point Mayo-scoren på ≥ 2 og ≥ 35 % og en reduktion fra *baseline* i RBS på ≥ 1 eller en absolut RBS på ≤ 1 point.

^d Endoskopisk forbedring er defineret som: Endoskopisk subscore på ≤ 1 point uden vulnerabilitet.

^e Vedligeholdelse af remission defineret som klinisk remission ved uge 52 i undergruppen af patienter i klinisk remission ved uge 10

^f Kortikosteroid-fri remission er defineret som klinisk remission ved uge 52, mens der ikke tages kortikosteroider i ≥ 12 uger.

^g Mukosal heling er defineret som både endoskopisk Mayo-score ≤ 1 uden vulnerabilitet og histologisk remission (Geboes indexscore < 2,0, hvilket indikerer ingen neutrofiler i de epiteliale krypter eller lamina propria, ingen stigning i eosinofiler og ingen ødelæggelse af krypter, erosioner, ulcerationer eller granulovæv).

^h Kontinuerlig klinisk remission er defineret som klinisk remission ved uge 10 og ved uge 52 hos alle forsøgspersoner, der kom med til vedligeholdelsesperioden.

ⁱ p < 0,0001.

^j p < 0,001.

^k p = 0,0025.

^l p = 0,0030

Steroidfri mukosal heling og steroidfri (2-komponent) symptomatisk remission

En signifikant større andel af patienter, der kontinuerligt blev behandlet med ozanimod 0,92 mg vs. re-randomiseret til placebo, opnåede kortikosteroid-fri (i mindst 12 uger) symptomatisk remission (42,2 % ozanimod vs. 30,4 % placebo) og kortikosteroid-fri (i mindst 12 uger) endoskopisk forbedring (40,0 % ozanimod vs. 23,3 % placebo) i uge 52.

Histologisk remission ved uge 10 og 52

Histologisk remission (defineret som Geboes indexscore < 2,0 point), blev vurderet ved uge 10 af TRUENORTH-I og ved uge 52 af TRUENORTH-M. Ved uge 10 opnåede en signifikant større andel af patienter, der blev behandlet med ozanimod 0,92 mg, histologisk remission (18 %) sammenlignet med patienter, der fik placebo (7 %). Ved uge 52 blev vedligeholdelse af denne effekt observeret med en signifikant større andel af patienter i histologisk remission hos patienter, der blev behandlet med ozanimod 0,92 mg (34 %) sammenlignet med patienter, der fik placebo (16 %).

Langtidsdata

Patienter, der ikke opnåede klinisk respons ved slutningen af induktionsperioden, mistede respons i vedligeholdelsesperioden eller færdiggjorde TRUENORTH-studiet, fik mulighed for at deltage i et åbent forlængelsesstudie (OLE) og modtage 0,92 mg ozanimod. Blandt de patienter, der deltog i OLE, blev klinisk remission, klinisk respons, endoskopisk forbedring og symptomatisk remission generelt opretholdt gennem uge 142. Der blev ikke identificeret nye sikkerhedsmæssige bekymringer i dette forlængelsesstudie hos patienter med colitis ulcerosa (med en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 22 måneder).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med ozanimod i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved MS og UC (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ozanimod metaboliseres i omfattende grad hos mennesker, hvorved der dannes et antal cirkulerende aktive metabolitter, herunder 2 primære aktive metabolitter, CC112273 og CC1084037, med en aktivitet og selektivitet for S1P₁ og S1P₅, som svarer til moderstoffet. Den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) og arealet under kurven (AUC) for ozanimod, CC112273 og CC1084037 steg proportionelt over ozanimod-dosisintervallet fra 0,46 mg til 0,92 mg (0,5 til 1 gange den anbefalede dosis). Efter flere doser er ca. 94 % af den samlede mængde af cirkulerende aktive stoffer bestående af ozanimod (6 %), CC112273 (73 %) og CC1084037 (15 %). Ved en dosis på 0,92 mg oralt én gang dagligt ved RRMS var den geometriske gennemsnitlige [variationskoefficient (CV %)] C_{max} og AUC_{0-24t} ved *steady-state* hhv. 231,6 pg/ml (37,2 %) og 4223 pg*t/ml (37,7 %) for ozanimod og hhv. 6378 pg/ml (48,4 %) og 132861 pg*t/ml (45,6 %) for CC112273. C_{max} og AUC_{0-24t} for CC1084037 er ca. 20 % af værdierne for CC112273. Faktorer, der påvirker CC112273, er relevante for CC1084037, da disse metabolitter er interkonverterende. Farmakokinetiske populationsanalyser

indikerede ingen betydningsfuld forskel i disse farmakokinetiske parametre hos patienter med relapserende MS eller UC.

Absorption

T_{\max} for ozanimod er ca. 6–8 timer. T_{\max} for CC112273 er ca. 10 timer.

Administration af ozanimod sammen med et måltid med et højt fedt- og kalorieindhold havde ingen virkning på ozanimodeksponeringen (C_{\max} og AUC). Derfor kan ozanimod tages uden hensyntagen til måltider.

Fordeling

Det gennemsnitlige (CV%) tilsyneladende fordelingsvolumen af ozanimod (V_z/F) var 5590 l (27 %), hvilket indikerer en omfattende vævsfordeling. Ozanimods binding til humane plasmaproteiner er ca. 98,2 %. CC112273's og CC1084037's binding til humane plasmaproteiner er hhv. ca. 99,8 % og 99,3 %.

Biotransformation

Ozanimod metaboliseres i stort omfang via flere biotransformationsveje, herunder aldehyddehydrogenase og alkoholdehydrogenase (ALDH/ADH), cytokrom P450 (CYP) isoformerne 3A4 og 1A1 og tarm-mikroflora, og intet enkelt enzymesystem dominerer den samlede metabolisme. Efter gentagen dosering oversteg AUC'erne for de to primære aktive metabolitter, CC112273 og CC1084037, AUC for ozanimod med hhv. 13 gange og 2,5 gange. *In vitro*-studier indikerer, at monoaminoxidase B (MAO-B) er ansvarlig for dannelsen af CC112273 (via en intermediær mindre vigtig aktiv metabolit, RP101075), mens CYP2C8 og oxido-reduktaser er involveret i metabolismen af CC112273. CC1084037 dannes direkte af CC112273 og gennemgår en reversibel metabolisme til CC112273. Interkonverteringen mellem disse 2 aktive metabolitter medieres af carbonylreduktaser (CBR), aldo-keto reductase (AKR) 1C1/1C2 og/eller 3 β - og 11 β -hydroxysteroiddehydrogenase (HSD).

Elimination

Den gennemsnitlige (CV%) tilsyneladende orale clearance for ozanimod var ca. 192 l/t (37 %). Den gennemsnitlige (CV%) halveringstid ($t_{1/2}$) i plasma for ozanimod var ca. 21 timer (15 %). *Steady-state* for ozanimod blev opnået inden for 7 dage med det estimerede akkumulationsforhold efter gentagen oral administration af 0,92 mg én gang dagligt på ca. 2.

Den modelbaserede gennemsnitlige (CV%) effektive halveringstid ($t_{1/2}$) for CC112273 var ca. 11 dage (104 %) hos RMS-patienter med en gennemsnitlig (CV%) tid til *steady-state* på ca. 45 dage (45 %) og et akkumulationsforhold på ca. 16 (101 %), hvilket indikerer prædominans af CC112273 over ozanimod. Plasmaniveauer af CC112273 og dens direkte, interkonverterende metabolit, CC1084037, faldt parallelt i den terminale fase og gav sammenlignelige $t_{1/2}$ for begge metabolitter. Opnåelsen af *steady-state* og akkumulationsforholdet for CC1084037 forventes at svare til CC112273.

Efter en enkelt oral 0,92 mg dosis af [14 C]-ozanimod blev ca. 26 % og 37 % af radioaktiviteten genfundet i henholdsvis urin og fæces, primært bestående af inaktive metabolitter. Ozanimod-, CC112273- og CC1084037-koncentrationer i urin var ubetydelige, hvilket indikerer, at renal clearance ikke er en vigtig udskillelsesvej for ozanimod, CC112273 og CC1084037.

Farmakokinetik hos specifikke patientgrupper

Nedsat nyrefunktion

I et dedikeret studie med nedsat nyrefunktion var eksponering (AUC_{last}) for ozanimod og CC112273 efter en enkelt oral dosis af 0,23 mg ozanimod hhv. ca. 27 % højere og 23 % lavere hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (n = 8) sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (n = 8).

Baseret på dette studie havde nedsat nyrefunktion ingen klinisk vigtig virkning på farmakokinetikken af ozanimod eller CC112273. Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

I enkelt dosis- og flerdosisstudier hos forsøgspersoner med kronisk leversygdom var der ingen betydningsfuld påvirkning af let til moderat kronisk nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A eller B) på farmakokinetikken af ozanimod eller hovedmetabolitten CC112273 på dag 1, dag 5 eller dag 8 efter dosering. Efter dosisøgning i det andet studie medførte administration af ozanimod 0,92 mg en stigning i gennemsnitligt ubundet AUC_{0-last} af CC112273 og CC1084037 (målt i op til 64 dage efter dosis) på 99,64 % til 129,74 % hos forsøgspersoner med let eller moderat kronisk nedsat leverfunktion i forhold til en kontrolgruppe af raske forsøgspersoner. Det anbefales, at patienter med let eller moderat kronisk nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A eller B) gennemfører 7 dages dosisoptrappingsprogrammet, og derefter tager 0,92 mg hver anden dag (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikken af ozanimod blev ikke evalueret hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Brug hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Ældre

Farmakokinetiske populationsanalyser viste, at *steady-state*-eksponering (AUC) af CC112273 hos patienter over 65 år var ca. 3-4 % større end hos patienter i alderen 45-65 år og 27 % større end hos voksne patienter under 45 år. Der er ingen betydningsfuld forskel i farmakokinetikken hos ældre patienter.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data for administration af ozanimod til pædiatriske eller unge patienter (< 18 år).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I toksikologistudier med gentagne doser hos mus (op til 4 uger), rotter (op til 26 uger) og aber (op til 39 uger) påvirkede ozanimod markant det lymfoide system (lymfopeni, lymfoid atrofi og nedsat antistofrespons) og forøgede lungevægten og forekomsten af mononukleære alveolære infiltrater, hvilket er i overensstemmelse med ozanimods primære aktivitet på $S1P_1$ -receptorerne (se pkt. 5.1). Ved niveauerne uden observerede bivirkninger i de kroniske toksicitetsstudier var de systemiske eksponeringer for de disproportionerede primære aktive og persistente humane metabolitter, CC112273 og CC1084037 (se pkt. 5.2), og selv for den samlede mængde af aktive substanser hos mennesker (ozanimod kombineret med de nævnte metabolitter), lavere end forventet hos patienter ved den maksimale humane dosis på 0,92 mg ozanimod.

Genotoksicitet og karcinogenicitet

Ozanimod og dets primære aktive humane metabolitter udviste ikke et genotoksisk potentiale *in vitro* og *in vivo*.

Ozanimod blev evalueret for karcinogenicitet i den 6-måneders lange Tg.rasH2-musebioassay og i det 2-år lange rottebioassay. I det 2-år lange rottebioassay var der ikke nogen behandlingsrelaterede tumorer til stede ved nogen ozanimoddosis. Metaboliteksponeringen var imidlertid ved den højeste testede dosis 62 % af den humane eksponering for CC112273 og 18 % af den humane eksponering for CC1084037 ved den maksimale kliniske dosis på 0,92 mg ozanimod.

I det 6-måneders lange Tg.rasH2-studie af mus øgedes hængiosarkomer på en statistisk signifikant og dosisrelateret måde. Ved den lave dosis (8 mg/kg/dag) var forekomsten af hængiosarkomer statistisk signifikant forhøjet hos hanner og hos både hanner og hunner ved middel- og højdosisniveauer (25 mg/kg/dag og 80 mg/kg/dag) sammenlignet med samtidige kontroller. I modsætning til rotter og mennesker fører $S1P_1$ -receptoragonisme hos mus til en vedvarende produktion af placentalt vækstfaktor 2 (PLGF2) og en efterfølgende vedvarende vaskulær endotelcellemitose, hvilket potentielt fører til artsspecifikke hængiosarkomer med $S1P_1$ -agonister. Derfor kan $S1P_1$ -receptoragoniserrelaterede hængiosarkomer hos mus være et artsspecifikt fænomen, og ikke prædiktivt for en risiko for mennesker.

Ingen andre behandlingsrelaterede tumorer var til stede ved nogen dosis i Tg.rasH2-studiet med mus. Ved den laveste undersøgte dosis var eksponeringen hos Tg.rasH2-mus til de disproportionerede

2 primære aktive humane metabolitter for CC112273 2,95 gange og for CC1084037 1,4 gange højere end eksponeringen hos mennesker ved den maksimale kliniske dosis på 0,92 mg ozanimod.

Reproduktionstoksicitet

Ozanimod havde ingen virkning på fertiliteten hos hanner og hunner op til ca. 150 gange den systemiske eksponering for den samlede mængde af aktive substanser (kombineret ozanimod og metabolitterne CC112273 og CC1084037) ved den maksimale humane dosis på 0,92 mg ozanimod. Embryoføtal udvikling blev negativt påvirket ved behandling af moderdyret med ozanimod, med lave (rotter) eller ingen (kaniner) sikkerhedsmarginer baseret på en sammenligning af systemiske eksponeringer for den samlede mængde af aktive substanser, hvilket fører til embryoletalitet og teratogenicitet (generaliseret ødem/anasarka og fejlplacerede testikler hos rotter, fejlplacerede kaudale ryghvirvler og deformiteter i de store blodårer hos kaniner). De vaskulære fund hos rotter og kaniner er i overensstemmelse med den forventede S1P₁-farmakologi.

Præ- og postnatal udvikling blev ikke påvirket af administration af ozanimod op til 5,6 gange den systemiske eksponering for den samlede mængde af aktive substanser ved den maksimale humane dosis på 0,92 mg ozanimod. Ozanimod og dets metabolitter var til stede i rottemælk.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Kolloid vandfri silica
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Kapselskal

Zeposia 0,23 mg og 0,46 mg

Gelatine
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)
Sort jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172).

Zeposia 0,92 mg

Gelatine
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172).

Prægeblæk

Shellac (E904)
Jernoxid, sort (E172)
Propylenglycol (E1520)
Koncentreret amoniakopløsning (E527)
Kaliumhydroxid (E525)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polyvinylchlorid (PVC)/polychlorotrifluorethylen (PCTFE)/aluminiumsfolie-blistere.

Pakning med indledende behandling: Zeposia 0,23 mg og 0,46 mg

Pakningsstørrelse med 7 hårde kapsler (4 × 0,23 mg, 3 × 0,46 mg)

Vedligeholdelsespakning: Zeposia 0,92 mg

Pakningsstørrelse med 28 eller 98 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Pakning med indledende behandling - Zeposia 0,23 mg/0,46 mg hårde kapsler

EU/1/20/1442/001 (pakningsstørrelse med 7 hårde kapsler)

Vedligeholdelsespakning - Zeposia 0,92 mg hårde kapsler

EU/1/20/1442/002 (pakningsstørrelse med 28 hårde kapsler)

EU/1/20/1442/003 (pakningsstørrelse med 98 hårde kapsler)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. maj 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Før Zeposia markedsføres i hvert medlemsland, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen og den nationale kompetente myndighed nå til enighed om uddannelsesprogrammets indhold og format, herunder kommunikationsmedier, udleveringsmetoder og andre aspekter ved programmet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner, som planlægger at ordinere Zeposia i alle medlemslande, hvor Zeposia er markedsført, får udleveret en Informationspakke til sundhedspersoner, som indeholder følgende:

- Information om, hvor det seneste produktresumé kan findes,
- Tjekliste til sundhedspersoner,
- Vejledning til patient/omsorgsperson,
- Graviditetsspecifikt påmindelseskort til patienter.

Tjekliste til sundhedspersoner

Tjeklisten til sundhedspersoner skal indeholde de følgende nøglebudskaber

- Dosisoptræning, når behandlingen påbegyndes
 - Start behandlingen med 0,23 mg én gang dagligt på dag 1-4, og forhøj herefter dosis til 0,46 mg én gang dagligt på dag 5-7. Efter 7 dages dosisoptræning er dosen 0,92 mg én gang dagligt startende på dag 8.
 - Det anbefales, at patienter med let eller moderat kronisk nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A eller B) gennemfører 7 dages dosisoptræningsprogrammet, og derefter tager 0,92 mg hver anden dag.
- Genoptagelse af behandlingen efter afbrydelse af behandlingen
 - Det samme dosisoptræningsprogram som beskrevet ovenfor anbefales, når behandlingen er afbrudt i:
 - 1 eller flere dage i løbet af de første 14 dages behandling.
 - mere end 7 på hinanden følgende dage fra dag 15 til dag 28 af behandlingen.
 - mere end 14 på hinanden følgende dage efter dag 28 af behandlingen.
- Hvis behandlingsafbrydelsen er af en kortere varighed end ovennævnte, skal behandlingen fortsættes med den næste dosis som planlagt.
- Overvågningskrav, når behandlingen påbegyndes:
 - Før første dosis
 - Udfør elektrokardiogram (EKG) ved *baseline* før den første dosis Zeposia,
 - Overvej nylige (inden for de sidste 6 måneder) leverfunktionsprøveresultater for transaminase- og bilirubinniveauer,
 - Overvej nylig (inden for 6 måneder eller efter seponering af tidligere behandling) komplet blodtælling, herunder lymfocytal,
 - Arranger en oftalmologisk vurdering, før behandlingen med Zeposia startes, hos patienter med diabetes mellitus, uveitis eller en anamnese med retinal sygdom,
 - En graviditetstest med negativt resultat hos kvinder i den fertile alder skal bekræftes, inden behandlingen med Zeposia påbegyndes.
 - Indtil 6 timer efter første dosis for patienter, der har behov for observation under første dosis
 - Hos patienter med visse præeksisterende hjertesygdomme (hvilende hjertefrekvens < 55 slag i minuttet, andengrads [Mobitz type I] AV-blok eller en anamnese med myokardieinfarkt eller hjertesvigt)
 - Overvåg i 6 timer efter den første dosis Zeposia for tegn og symptomer på symptomatisk bradykardi, med puls- og blodtryksskudier hver time
 - Tag et EKG før og til sidst i den 6 timer lange overvågningsperiode.
 - Det kan være nødvendigt med yderligere overvågning hos patienter som 6 timer efter første dosis
 - har en hjertefrekvens på under 45 slag i minuttet
 - har en hjertefrekvens, der i observationsperioden forbliver faldende. Dette kan tyde på, at hjertefrekvensen kan falde yderligere også efter de initiale 6 timers observation
 - viser evidens for et nyopdukket andengrads eller højere AV-blok på EKG'et 6 timer efter dosis
 - har et QTc-interval ≥ 500 msek
 - Når Zeposia påbegyndes hos patienter med:
 - Anamnese med hjertestop, cerebrovaskulær sygdom, ukontrolleret hypertension eller svær, ubehandlet søvnapnø, anamnese med tilbagevendende synkope eller symptomatisk bradykardi,
 - Præeksisterende signifikant forlængelse af QT-intervallet (QTc over 500 msek) eller andre risici for QT-forlængelse, og hos patienter, der får andre lægemidler end betablokkere og calciumkanalblokkere, der kan potentielt forårsage bradykardi,
 - Aktuell klasse Ia (f.eks. quinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol) antiarytmiske lægemidler,

En kardiolog skal konsulteres, før Zeposia påbegyndes, for at bestemme, om det er sikkert at påbegynde Zeposia, og for at bestemme den mest relevante overvågningsstrategi.

- Der bør udvises forsigtighed, når Zeposia påbegyndes hos patienter, der tager lægemidler, der vides at nedsætte hjertefrekvensen.
- Zeposia er kontraindiceret hos patienter med:
 - Immundefekt tilstand, som gør patienten mere modtagelig for opportunistiske infektioner,
 - Svære aktive infektioner, aktive kroniske infektioner, såsom hepatitis og tuberkulose,
 - Aktive maligniteter,
 - Svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C),
 - Myokardieinfarkt (MI), ustabil angina, slagtilfælde, forbigående iskæmisk anfald, dekompenseret hjertesvigt, hvor hospitalsindlæggelse var nødvendig, eller New York Heart Association (NYHA) klasse III/IV hjertesvigt i løbet af de seneste 6 måneder,
 - Tidligere eller aktuelt andengrads AV-blok type II eller tredje grads AV-blok eller syg sinusknudesyndrom, medmindre patienten har en fungerende pacemaker,
 - Under graviditet og hos fertile kvinder, som ikke anvender sikker kontraseption,
 - Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Zeposia nedsætter lymfocytallet i perifert blod. Komplet blodcelletal (CBC) skal kontrolleres hos alle patienter før behandlingsstart (inden for 6 måneder eller efter seponering af tidligere behandling), og det skal overvåges periodisk i løbet af behandlingen med Zeposia. Behandlingen skal afbrydes, hvis lymfocytallet bekræftes til at være $< 0,2 \times 10^9/l$, og det kan overvejes at genstarte Zeposia, hvis niveauet når op på $> 0,5 \times 10^9/l$.
- Zeposia har en immunsuppressiv virkning, der prædisponerer patienterne for en risiko for infektion, herunder opportunistiske infektioner, og kan øge risikoen for at udvikle maligniteter, herunder sådanne på huden. Patienterne skal overvåges nøje, især patienter med samtidige lidelser eller kendte faktorer, såsom tidligere immunsuppressiv behandling. Hvis der er mistanke om en risiko, skal det overvejes at seponere behandlingen efter en individuel bedømmelse.
 - Hos patienter med en svær aktiv infektion skal behandlingsstart udsættes, indtil infektionen er gået væk. Det skal overvejes at afbryde behandlingen ved alvorlige infektioner. Antineoplastisk, immunmodulerende eller nonkortikosteroid immunsuppressiv behandling må ikke administreres samtidigt, på grund af risikoen for additive virkninger på immunsystemet.
 - Årvågenhed anbefales hvad angår basalcellecarcinom og andre kutane neoplasmer. Patienterne skal rådes til at undgå eksponering for sollys uden beskyttelse. Patienterne må ikke få samtidig lysbehandling med UV-B-stråling eller PUVA-fotokemoterapi.
- Patienterne skal vejledes i straks at indberette tegn og symptomer på infektioner til deres ordinerende læge, under og i op til 3 måneder efter seponering af behandlingen med Zeposia.
 - Der skal straks udføres diagnostiske evalueringer hos patienter med infektionssymptomer, mens de får Zeposia, og i en 3-måneders periode, efter at behandlingen er stoppet.
 - De ordinerende læger skal være årvågne for kliniske symptomer, herunder uventede neurologiske eller psykiske symptomer, eller fund på MR-scanninger, der tyder på PML. Hvis der er mistanke om PML, skal der udføres en fuldstændig fysisk og neurologisk undersøgelse (herunder muligvis en MR-scanning), og behandlingen med Zeposia tilbageholdes, indtil PML er blevet udelukket. Hvis PML bekræftes, skal behandlingen med Zeposia seponeres.
 - Anvendelsen af levende, svækkede vacciner bør undgås under og i 3 måneder efter seponering af behandlingen med Zeposia. Antistofstatus for varicella zoster-virus (VZV) skal kontrolleres hos patienter uden en anamnese med varicella, som er bekræftet af en sundhedsperson, eller uden dokumentation af et helt vaccinationsforløb mod varicella. Hvis antistofstatus er negativ, anbefales en VZV-vaccination mindst 1 måned før behandlingen med Zeposia påbegyndes.
- Zeposia er kontraindiceret under graviditet og til fertile kvinder, som ikke anvender sikker kontraseption.
 - Der skal foreligge en graviditetstest med bekræftet negativt resultat, før behandlingen startes hos fertile kvinder. Den skal gentages med passende intervaller.
 - Fertile kvinder skal, før behandlingen påbegyndes, informeres om Zeposias risiko for fosteret ved hjælp af det graviditetsspecifikke påmindelseskort til patienter.
 - Fertile kvinder skal anvende sikker kontraseption under behandling med Zeposia og i mindst 3 måneder efter at behandlingen med Zeposia er seponeret.

- Zeposia skal seponeres 3 måneder før, der planlægges en graviditet.
- Kvinder må ikke blive gravide, mens de er i behandling. Hvis en kvinde bliver gravid under behandlingen, skal Zeposia seponeres. Der skal gives medicinsk rådgivning angående risikoen for skadelige virkninger på fosteret forbundet med Zeposia-behandlingen, og der skal udføres ultralydsundersøgelser.
- Sygdomsaktiviteten kan muligvis vende tilbage, hvis behandlingen med Zeposia stoppes på grund af graviditet eller ved planlægning af en graviditet.
- Leverfunktionen (transaminase- og bilirubinniveauer) skal overvåges ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 i løbet af behandlingen med Zepozia og derefter periodisk.
- Blodtrykket skal overvåges regelmæssigt under behandlingen med Zeposia.
- Patienter, som har visuelle symptomer på makulært ødem, skal evalueres, og hvis det bekræftes, skal behandlingen med ozanimod seponeres. Patienter med diabetes mellitus, uveitis eller retinal sygdom i anamnesen skal gennemgå en oftalmologisk evaluering, før behandlingen med ozanimod påbegyndes, og have opfølgende evalueringer, mens de er i behandling.
- De ordinerende læger skal give patienterne/omsorgspersonerne vejledningen til patienter/omsorgspersoner samt det graviditetsspecifikke påmindelseskort til patienter.

Vejledning til patienter/omsorgspersoner

Vejledningen til patienter/plejere skal indeholde følgende nøglebudskaber:

- Information om Zeposia og dets virkning,
- Information om multipel sklerose,
- Information om colitis ulcerosa,
- Patienterne skal læse indlægssedlen grundigt, før behandlingen påbegyndes, og skal beholde den i tilfælde af, at de igen får brug for at læse den under behandlingen,
- Vigtigheden af at indberette bivirkninger,
- Patienterne skal få taget et EKG ved *baseline*, før de får den første dosis Zeposia,
- Zeposia må ikke anvendes, hvis patienten har haft et hjerteanfald, angina, slagtilfælde eller et mini-slagtilfælde (forbigående iskæmisk anfald), eller visse typer svær hjertesvigt i løbet af de seneste 6 måneder, eller hvis patienten har visse typer uregelmæssige eller unormale hjerteslag (arytmi) – lægen vil undersøge patientens hjerte, før behandlingen påbegyndes. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af lægemidler, der sænker hjertefrekvensen. Derfor skal patienterne fortælle alle læger, de kommer i kontakt med, at de bliver behandlet med Zeposia,
- For patienter med visse hjertesygdomme skal hjertefrekvensen overvåges i 6 eller flere timer efter den første dosis Zeposia, herunder puls- og blodtryksskudier hver time. Der skal også tages et EKG før og efter de 6 timer hos disse patienter,
- Patienterne skal straks indberette symptomer, der indikerer en lav hjertefrekvens (såsom svimmelhed, vertigo, kvalme eller palpitationer) efter den første dosis Zeposia,
- Patienter skal informere den ordinerende læge i tilfælde af en behandlingsafbrydelse, da det kan være nødvendigt at gentage det indledende dosisoptrappingsprogram, afhængigt af afbrydelsens varighed og tidsperioden siden behandlingen med Zeposia blev påbegyndt,
- Patienterne skal rapportere alle uventede neurologiske og/eller psykiske symptomer/tegn (såsom pludselig opståen af svær hovedpine, forvirring, krampeanfald, progressiv svaghed, klodsethed og synsændringer) eller accelereret neurologisk forværring til deres læger,
- Det anbefales patienterne at få en varicella zoster (skoldkopper)-vaccination 1 måned, før Zeposia-behandlingen startes, hvis patienten ikke er beskyttet og gerne vil være beskyttet mod denne virus,
- Tegn og symptomer på infektion, som straks skal indberettes til den ordinerende læge i løbet af og i op til 3 måneder efter seponering af behandlingen med Zeposia,
- Alle symptomer på synsnedsettelse skal straks indberettes til den ordinerende læge i løbet af og i op til 3 måneder efter seponering af behandlingen med Zeposia,
- Zeposia må ikke anvendes under graviditet eller til fertile kvinder, som ikke anvender sikker prævention. Fertile kvinder skal:
 - Informeres om den alvorlige risiko for fosteret,
 - Have taget en graviditetstest med negativt resultat, før de starter Zeposia. Den skal gentages med passende intervaller,

- Informeres om kravene om at anvende sikker prævention under og i mindst 3 måneder efter seponering af behandlingen med Zeposia,
- Informeres om, at sygdomsaktiviteten muligvis kan vende tilbage, hvis behandlingen med Zeposia stoppes på grund af graviditet eller ved planlægning af en graviditet,
- Alle (planlagte eller ikke planlagte) graviditeter skal straks indberettes til den ordinerende læge i løbet af og i op til 3 måneder efter seponering af behandlingen med Zeposia. Der skal tilbydes ultralydsundersøgelser efter behov,
- Der skal udføres en leverfunktionstest, før behandlingen påbegyndes. Leverfunktionen skal overvåges ved måned 1, 3, 6, 9 og 12 under Zeposia-behandlingen, og derefter periodisk. Patienterne skal informere deres læge, hvis de bemærker gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene, unormalt mørk urin, smerter i højre side af maveregionen, træthed, appetitløshed eller uforklarlig kvalme og opkastning, da det kan være tegn på leverskade,
- Blodtrykket skal overvåges regelmæssigt under behandlingen med Zeposia,
- Zeposia kan øge risikoen for hudcancer. Patienter bør begrænse deres eksponering over for sollys og UV (ultraviolet) lys ved at bære beskyttende beklædning og regelmæssigt smøre sig ind i solcreme (med en høj solbeskyttelsesfaktor).

Graviditetsspecifikt påmindelseskort til patienter

Det graviditetsspecifikke påmindelseskort til patienter (til fertile kvinder) skal indeholde de følgende nøglebudskaber:

- Zeposia er kontraindiceret under graviditet og til fertile kvinder, som ikke anvender sikker kontraception,
- Læger vil, før behandlingen påbegyndes og regelmæssigt derefter, rådgive angående den teratogene risiko ved Zeposia og de påkrævede foranstaltninger, så denne risiko minimeres,
- Fertile kvinder skal anvende sikker kontraception, mens de tager Zeposia, og i 3 måneder efter seponering af behandlingen,
- Der skal udføres en graviditetstest, og et negativt resultat skal bekræftes af den ordinerende læge, før behandlingen påbegyndes. Den skal gentages med passende mellemrum,
- Hvis en kvinde bliver gravid under behandlingen, skal ozanimod stoppes. Der skal gives medicinsk rådgivning angående risikoen for skadelige virkninger på fosteret i forbindelse med behandlingen med Zeposia, og der skal udføres ultralydsundersøgelser,
- Zeposia skal seponeres 3 måneder før, der planlægges en graviditet,
- Sygdomsaktiviteten kan muligvis vende tilbage, hvis behandlingen med Zeposia stoppes på grund af graviditet eller ved planlægning af en graviditet.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PAKNING MED 1 UGES INDLEDENDE BEHANDLING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zeposia 0,23 mg hårde kapsler
Zeposia 0,46 mg hårde kapsler
ozanimod

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,23 mg hård kapsel indeholder 0,23 mg ozanimod (som hydrochlorid).
Hver 0,46 mg hård kapsel indeholder 0,46 mg ozanimod (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

Pakning med indledende behandling

Hver pakning med 7 hårde kapsler til et behandlingsprogram på 1 uge indeholder:

4 hårde kapsler med 0,23 mg

3 hårde kapsler med 0,46 mg

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til oral anvendelse.

Uge 1

Dag 1 - dag 7

Se venligst mappen med medicinkortet for den daglige dosis

QR-koden skal indsættes

www.zeposia-eu-pil.com

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1442/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Zeposia 0,23 mg
Zeposia 0,46 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER TIL PAKNINGEN MED INDLEDENDE BEHANDLING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zeposia 0,23 mg hårde kapsler
Zeposia 0,46 mg hårde kapsler
ozanimod

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zeposia 0,92 mg hårde kapsler
ozanimod

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 0,92 mg hård kapsel indeholder 0,92 mg ozanimod (som hydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

28 hårde kapsler

98 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

QR-koden skal indsættes

www.zeposia-eu-pil.com

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1442/002 (pakningsstørrelse med 28 hårde kapsler)
EU/1/20/1442/003 (pakningsstørrelse med 98 hårde kapsler)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Zeposia 0,92 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Zeposia 0,92 mg hårde kapsler
ozanimod

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bristol-Myers Squibb

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Zeposia 0,23 mg hårde kapsler
Zeposia 0,46 mg hårde kapsler
Zeposia 0,92 mg hårde kapsler
ozanimod

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zeposia
3. Sådan skal du tage Zeposia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Zeposia indeholder det aktive stof ozanimod, der tilhører en gruppe lægemidler, som kan nedsætte antallet af hvide blodlegemer (lymfocytter), der cirkulerer frit rundt i kroppen.

Zeposia er beregnet til følgende sygdomme:

- Multipel sklerose
- Colitis ulcerosa

Multipel sklerose

Zeposia er indiceret til behandling af voksne patienter med relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS) med aktiv sygdom.

- Multipel sklerose (MS) er en sygdom, hvor immunsystemet (kroppens forsvar, herunder de hvide blodlegemer) fejlagtigt angriber beskyttelseslaget rundt om nerverne i hjernen og rygmærken. Dette forhindrer, at nerverne virker korrekt, og kan føre til symptomer som: følelsesløshed, gangbesvær samt problemer med synet og balancen.
- Ved relapserende-remitterende multipel sklerose efterfølges angreb på nervecellerne af perioder med bedring. Symptomerne kan forsvinde i løbet af perioderne med bedring, men nogle problemer varer ved.

Zeposia hjælper med at beskytte nerverne mod angreb ved at forhindre visse hvide blodlegemer i at nå til hjernen og rygmærken, hvor de kunne forårsage betændelse og beskadige nervernes beskyttelseslag.

Colitis ulcerosa

Zeposia er beregnet til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa (UC).

- Colitis ulcerosa er en betændelsessygdom i tarmen. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok eller er intolerant over for disse lægemidler, kan du muligvis få Zeposia for at reducere tegn og symptomer på din sygdom.

Zeposia hjælper med at reducere betændelsen ved colitis ulcerosa ved at stoppe visse hvide blodlegemer i at nå tarmens slimhinde.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Zeposia

Tag ikke Zeposia:

- hvis du er allergisk over for ozanimod eller et af de øvrige indholdsstoffer i Zeposia (angivet i punkt 6)
- hvis din sundhedsperson har fortalt dig, at du har et meget svækket immunsystem
- hvis du har haft et hjerteanfald, angina pectoris, slagtilfælde eller et mini-slagtilfælde (forbigående iskæmisk anfald – TIA) eller visse former for svært hjertesvigt inden for de sidste 6 måneder
- hvis du har visse typer af uregelmæssige eller unormale hjerteslag (arytmi) – lægen vil undersøge dit hjerte, før du starter behandlingen
- hvis du har en svær infektion, såsom leverbetændelse eller tuberkulose
- hvis du har kræft
- hvis du har svære leverproblemer
- hvis du er gravid eller er en kvinde, der kan blive gravid og ikke anvender sikker prævention.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Zeposia, hvis:

- du har en langsom puls, eller du tager eller for nylig har taget lægemidler, der sænker din puls (såsom betablokkere eller calciumkanalblokkere),
- du har ubehandlede svære vejrtrækningsproblemer, når du sover (svær søvnapnø),
- du har leverproblemer,
- du har en infektion,
- du har et lavt niveau af en type hvide blodlegemer - der kaldes lymfocytter,
- du aldrig har haft, eller du er ikke sikker på, om du har haft skoldkopper,
- du har fået en vaccination for nylig, eller du planlægger at få en vaccination,
- du eller andre bemærker, at dine MS-symptomer er forværrede, samt nye og ukendte symptomer. Det kan skyldes en sjælden hjerneinfektion, som kaldes 'progressiv multifokal leukoencefalopati' (PML),
- du nogensinde har haft problemer med synet eller andre symptomer på ophobning af væske i det centrale område af nethinden, som kaldes makula (en tilstand, der kaldes makulært ødem),
- du har betændelse i øjet (uveitis),
- du har sukkersyge (som kan give problemer med øjnene),
- du har en svær lungesygdom (lungefibrose eller kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)).

Før du begynder med at tage Zeposia, vil lægen kontrollere dit hjerte ved at tage et elektrokardiogram (EKG).

Hvis du har visse hjertesygdomme, vil lægen overvåge dig i mindst de første 6 timer efter din første dosis.

Da Zeposia kan forhøje dit blodtryk, kan det være, at lægen gerne vil kontrollere dit blodtryk regelmæssigt.

Hvis du udvikler uforklarlig kvalme, opkastning, smerter i højre side af maveregionen (mavesmerter), træthed, appetitløshed, gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot) og/eller mørk urin under

behandlingen med Zeposia, skal du straks tale med lægen. Disse symptomer kan skyldes et problem med din lever.

Lægen vil foretage blodprøver for at overvåge din leverfunktion før, under og efter behandlingen. Hvis dine prøveresultater tyder på, at der er et problem med din lever, skal du muligvis afbryde behandlingen med Zeposia.

Mens du tager Zeposia (og i op til 3 måneder efter du holder op med at tage det), kan du være mere modtagelig for infektioner. En eksisterende infektion kan blive værre. Kontakt lægen, hvis du udvikler en infektion.

Hvis du under behandling med Zeposia udvikler synsforstyrrelse, progressiv svaghed, klodsethed, hukommelsestab eller forvirring, eller hvis du har MS og du mener, at din sygdom bliver progressivt værre, skal du straks tale med lægen. Disse symptomer kan skyldes PML, en sjælden hjerneinfektion, der kan føre til svær invaliditet eller død.

Hvis du udvikler en svær hovedpine, føler dig forvirret eller har krampeanfald eller synstab under behandling med Zeposia, skal du straks tale med lægen. Disse symptomer kan skyldes et syndrom, der kaldes 'posteriort reversibelt encefalopatisyndrom' (PRES).

Da Zeposia kan forhøje risikoen for hudkræft, skal du begrænse din udsættelse for sollys og UV (ultraviolet) lys ved at bære beskyttende beklædning og regelmæssigt smøre dig ind i solcreme (med en høj solbeskyttelsesfaktor).

Kvinder, der kan blive gravide

Hvis Zeposia anvendes i løbet af graviditeten, kan det skade det ufødte barn. Før du påbegynder behandlingen med Zeposia, vil lægen informere dig om risici og bede dig om at tage en graviditetstest for at sikre, at du ikke er gravid. Lægen vil også give dig et kort, som forklarer, hvorfor du ikke må blive gravid, mens du tager Zeposia. Det forklarer også, hvad du skal gøre for at undgå at blive gravid, mens du tager Zeposia. Du skal anvende sikker prævention i løbet af behandlingen, og i 3 måneder efter behandlingen er stoppet (se punkt "Graviditet og amning").

Tal med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Zeposia, hvis noget af dette gælder for dig.

Forværring af MS, efter behandling med Zeposia stoppes

Fortæl det straks til lægen, hvis du mener, at din MS forværres, efter du har stoppet behandlingen med Zeposia (se "Hvis du holder op med at tage Zeposia" i punkt 3).

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn og unge under 18 år. Dette skyldes, at Zeposia ikke er blevet undersøgt hos børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Zeposia

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette skyldes, at Zeposia kan påvirke måden, hvorpå nogle andre lægemidler virker. Andre lægemidler kan også påvirke måden, hvorpå Zeposia virker.

Du skal især altid fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, før du tager Zeposia, hvis du tager eller for nylig har taget et eller flere af de følgende lægemidler:

- lægemidler, som undertrykker eller modulerer dit immunsystem (f.eks. ciclosporin)
- lægemidler, der anvendes til at behandle MS, såsom alemtuzumab, beta-interferon, dimethylfumarat, glatirameracetat, mitoxantron, natalizumab eller teriflunomid
- lægemidler, der anvendes til at behandle colitis ulcerosa, såsom azathioprin og 6-merkaptopurin
- gemfibrozil til at reducere niveauet af fedt eller kolesterol i blodet
- clopidogrel, lægemidler, der bruges til at forebygge blodpropper
- rifampicin, et antibiotikum til at behandle tuberkulose og andre alvorlige infektioner

- lægemidler, der kaldes monoaminoxidasehæmmere til at behandle depression (f.eks. phenelzin) eller Parkinsons sygdom (f.eks. selegilin)
- lægemidler, der sænker din puls (såsom betablokkere eller calciumkanalblokkere)
- visse former for vacciner. Levende, svækkede vacciner skal undgås i løbet af behandlingen og i 3 måneder derefter.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Du må ikke anvende Zeposia under graviditeten, hvis du forsøger at blive gravid, eller hvis du er en kvinde, der kan blive gravid og du ikke anvender sikker prævention. Hvis Zeposia anvendes under graviditeten, er der en risiko for at skade det ufødte barn. Hvis du er en kvinde, som kan blive gravid, vil din læge informere dig om denne risiko, før du påbegynder behandlingen med Zeposia, og han/hun vil bede dig om at tage en graviditetstest for at sikre, at du ikke er gravid. Du skal anvende sikker prævention, mens du tager Zeposia, og i mindst 3 måneder, efter at du er holdt op med at tage det. Spørg lægen om pålidelige præventionsmetoder.

Lægen vil give dig et kort, som forklarer, hvorfor du ikke må blive gravid, mens du tager Zeposia.

Hvis du bliver gravid, mens du tager Zeposia, skal du straks fortælle det til lægen. Din læge vil beslutte, at du skal stoppe behandlingen (se "*Hvis du holder op med at tage Zeposia*" i punkt 3). Der vil blive udført specialiserede graviditetsundersøgelser.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager Zeposia. Zeposia kan udskilles i modermælken, og der er en risiko for alvorlige bivirkninger for barnet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Zeposia påvirker ikke eller i ubetydelig grad din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Zeposia indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit

3. Sådan skal du tage Zeposia

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget skal du tage

Når du starter med at tage Zeposia, skal du tage en lav dosis og gradvist forhøje den, for at reducere den pulsnedsettende virkning.

- Du vil få en 'pakning med indledende behandling' for at hjælpe dig med at starte behandlingen på den måde. Den indeholder:
 - 4 lysegrå kapsler, der indeholder 0,23 mg ozanimod. Du tager en af disse på behandlingsdag 1 til 4.
 - 3 lysegrå og orange kapsler, der indeholder 0,46 mg ozanimod. Du tager en af disse på dag 5, 6 og 7.
- På dag 8 og derefter, når du har indtaget 'pakningen med indledende behandling', fortsætter du med en 'vedligeholdelsespakning' med orange kapsler, der hver indeholder den anbefalede dosis på 0,92 mg ozanimod. Du vil fortsætte med den regelmæssige behandling med én 0,92 mg kapsel dagligt. Hvis du har lette eller moderate kroniske leverproblemer, kan din læge være nødsaget til at nedsætte din 'vedligeholdelsesdosis' til én 0,92 mg kapsel hver anden dag.

Sådan skal du tage Zeposia

- Zeposia er til oral anvendelse.
- Kapslerne sluges hele.
- Du kan tage kapslen enten sammen med eller uden mad.

Hvis du har taget for meget Zeposia

Hvis du har taget for meget Zeposia, skal du straks kontakte en læge eller tage på hospitalet. Medbring lægemiddelpakningen og denne indlægsseddel.

Hvis du har glemt at tage Zeposia

- Hvis du har glemt en dosis af Zeposia, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis du imidlertid glemmer dosen en hel dag, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste dosis til normal tid.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.
- Hvis du har sprunget en eller flere doser over i løbet af de første 14 dages startbehandling med Zeposia, skal du tale med lægen om, hvordan du genstarter din behandling.

Hvis du holder op med at tage Zeposia

- Du må ikke holde op med at tage Zeposia uden først at kontakte din læge.
- Tal med lægen om, hvordan du genstarter din behandling, hvis du er holdt op med at tage Zeposia:
 - i 1 eller flere dage i løbet af de første 14 dages behandling
 - i mere end 7 på hinanden følgende dage fra dag 15 til dag 28 af behandlingen
 - i mere end 14 på hinanden følgende dage efter dag 28 af behandlingen.

Du skal begynde med 'pakningen med indledende behandling' igen.

Zeposia bliver i kroppen i op til 3 måneder, efter du holder op med at tage det. Dit antal hvide blodlegemer (lymfocytter) kan også være lavt i løbet af denne periode, og de bivirkninger, der er beskrevet i denne indlægsseddel, kan stadig forekomme (se "*Bivirkninger*" i punkt 4).

Fortæl det straks til lægen, hvis du mener, at din MS forværres, efter du har stoppet behandlingen med Zeposia.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det straks til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bemærker en eller flere af de alvorlige bivirkninger, der er angivet nedenfor:

- **Almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer
 - langsom puls
 - urinvejsinfektion
 - blodtryksstigning
- **Ikke almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer
 - allergisk reaktion – tegnene kan inkludere et udslæt.
- **Sjælden:** kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer
 - hjerneinfektion, der kaldes progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se punkt 2)

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bemærker en eller flere af de følgende bivirkninger:

- **Meget almindelig:** kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer
 - infektioner i næsen eller næseborene, næsehulen, munden, halsen (svælget) eller strubehovedet (larynx) forårsaget af virus
 - lavt niveau af en type hvide blodlegemer – der kaldes lymfocytter
- **Almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer
 - halsbetændelse (faryngitis)
 - luftvejsinfektion (tegn på lungeinfektion)
 - herpes zoster (helvedesild)
 - herpes simplex eller forkølelssår (herpes i munden)
 - hovedpine
 - blodtryksfald
 - hævelse af særligt ankler og fødder forårsaget af væskeophobning i kroppen (perifert ødem)
 - forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodprøver (et tegn på leverproblemer) eller gulfarvning af huden, slimhinderne eller øjnene (gulsot)
 - lungeanomalier, som kan forårsage åndenød
- **Ikke almindelig:** kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer
 - sløret syn (makulært ødem)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.
- Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget eller udviser tegn på at have været åbnet.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Zeposia indeholder:

- Aktivt stof: ozanimod.
 - *Zeposia 0,23 mg hårde kapsler*
Hver hård kapsel indeholder 0,23 mg ozanimod (som hydrochlorid).
 - *Zeposia 0,46 mg hårde kapsler*
Hver hård kapsel indeholder 0,46 mg ozanimod (som hydrochlorid).
 - *Zeposia 0,92 mg hårde kapsler*
Hver hård kapsel indeholder 0,92 mg ozanimod (som hydrochlorid).

- Øvrige indholdsstoffer:
 - *Kapselindhold:*
Mikrokrystallinsk cellulose, kolloid vandfri silica, croscarmellosenatrium, magnesiumstearat.
 - *Kapselskal:*
 - Hver 0,23 mg kapsel indeholder gelatine, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), sort jernoxid (E172) og rød jernoxid (E172).
 - Hver 0,46 mg kapsel indeholder gelatine, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), sort jernoxid (E172) og rød jernoxid (E172).
 - Hver 0,92 mg kapsel indeholder gelatine, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172) og rød jernoxid (E172).
 - *Prægeblæk:* jernoxid, sort (E172), Shellac (E904), propylenglycol (E1520), koncentreret ammoniakopløsning (E527), kaliumhydroxid (E525)

Udseende og pakningsstørrelser

- Zeposia 0,23 mg, 14,3 mm hård kapsel har en lysegrå, uigennemsigtig hætte og underdel. Kapslen er præget i sort blæk med "OZA" på hættten og med "0.23 mg" på underdelen.
- Zeposia 0,46 mg, 14,3 mm hård kapsel har en orange, uigennemsigtig hætte og en lysegrå, uigennemsigtig underdel. Kapslen er præget i sort blæk med "OZA" på hættten og med "0.46 mg" på underdelen.
- Zeposia 0,92 mg, 14,3 mm hård kapsel har en orange, uigennemsigtig hætte og underdel. Kapslen er præget i sort blæk med "OZA" på hættten og med "0.92 mg" på underdelen.

Pakningsstørrelser

- Pakningen med indledende behandling er en mappe med medicinkort indeholdende 7 hårde kapsler: 4 × 0,23 mg hårde kapsler og 3 × 0,46 mg hårde kapsler.
- Vedligeholdelsepakning indeholdende 28 × 0,92 mg hårde kapsler eller 98 × 0,92 mg hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Du kan finde detaljerede oplysninger om dette lægemiddel ved at scanne QR-koden på den ydre pakning med en smartphone. De samme oplysninger kan også ses på den følgende internetadresse: www.zeposia-eu-pil.com.