

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zeposia 0,23 mg Hartkapseln
Zeposia 0,46 mg Hartkapseln
Zeposia 0,92 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Zeposia 0,23 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Ozanimodhydrochlorid entsprechend 0,23 mg Ozanimod.

Zeposia 0,46 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Ozanimodhydrochlorid entsprechend 0,46 mg Ozanimod.

Zeposia 0,92 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Ozanimodhydrochlorid entsprechend 0,92 mg Ozanimod.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Zeposia 0,23 mg Hartkapseln

Hellgraue, opake Hartkapsel, 14,3 mm, mit dem schwarzen Aufdruck „OZA“ auf dem Oberteil und „0,23 mg“ auf dem Unterteil

Zeposia 0,46 mg Hartkapseln

Hartkapsel mit hellgrauem, opakem Unterteil und orangefarbenem, opakem Oberteil, 14,3 mm, mit dem schwarzen Aufdruck „OZA“ auf dem Oberteil und „0,46 mg“ auf dem Unterteil.

Zeposia 0,92 mg Hartkapseln

Orangefarbene, opake Hartkapsel, 14,3 mm, mit dem schwarzen Aufdruck „OZA“ auf dem Oberteil und „0,92 mg“ auf dem Unterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Multiple Sklerose

Zeposia wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.

Colitis ulcerosa

Zeposia ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist unter der Aufsicht eines Arztes zu beginnen, der Erfahrung in der Behandlung von Multipler Sklerose (MS) oder Colitis ulcerosa (CU) besitzt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 0,92 mg Ozanimod einmal täglich.

Die nachstehende Tabelle 1 zeigt das Dosissteigerungsschema von Ozanimod zur Therapieeinleitung, das von Tag 1 bis Tag 7 anzuwenden ist. Nach der 7-tägigen Dosissteigerung beträgt die Dosis 0,92 mg einmal täglich, beginnend mit Tag 8.

Tabelle 1: Dosissteigerungsschema

Tag 1–4	0,23 mg einmal täglich
Tag 5 – 7	0,46 mg einmal täglich
Ab Tag 8	0,92 mg einmal täglich

Wiederaufnahme der Therapie nach einer Behandlungsunterbrechung

Das gleiche Dosissteigerungsschema, wie es in Tabelle 1 gezeigt ist, wird empfohlen, wenn die Therapie unterbrochen wird für:

- 1 Tag oder mehrere Tage in den ersten 14 Tagen der Behandlung.
- mehr als 7 Tage in Folge zwischen Tag 15 und Tag 28 der Behandlung.
- mehr als 14 Tage in Folge nach Tag 28 der Behandlung.

Wenn die Behandlungsunterbrechung von kürzerer Dauer ist als die oben genannte, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Erwachsene über 55 Jahren und ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten > 55 Jahren mit RRMS und bei Patienten > 65 Jahren mit CU vor. Bei Patienten über 55 Jahren ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei MS-Patienten über 55 Jahren und CU-Patienten über 65 Jahren ist aufgrund der begrenzten Datenlage und einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen in dieser Population Vorsicht geboten, insbesondere bei Langzeitbehandlung (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger chronischer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse A oder B) wird empfohlen, das 7-tägige Dosissteigerungsschema zu absolvieren und anschließend 0,92 mg einmal jeden zweiten Tag einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Ozanimod wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung nicht untersucht. Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse C) dürfen daher nicht mit Ozanimod behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zeposia bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln können zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Immunschwäche (siehe Abschnitt 4.4)
- Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt (MI), instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit erforderlicher stationärer Behandlung oder eine Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV hatten
- Patienten mit anamnestisch bekanntem oder aktuell vorliegendem atrioventrikulärem (AV) Block 2. Grades, Typ II, oder AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndrom, es sei denn, der Patient trägt einen funktionierenden Herzschrittmacher
- Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen wie Hepatitis und Tuberkulose (siehe Abschnitt 4.4)
- Aktive maligne Erkrankungen
- Schwere Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse C)
- Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bradyarrhythmie

Einleitung der Ozanimod-Therapie

Vor Einleitung der Ozanimod-Therapie ist bei allen Patienten ein EKG durchzuführen, um etwaige Vorerkrankungen des Herzens festzustellen. Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen wird eine Überwachung der Erstgabe empfohlen (siehe unten).

Der Therapiebeginn mit Ozanimod kann zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz (HF) führen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1); daher ist das initiale Dosissteigerungsschema zum Erreichen der Erhaltungsdosis (0,92 mg) an Tag 8 zu befolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Nach Gabe der Anfangsdosis von Ozanimod 0,23 mg setzte in Stunde 4 die HF-Abnahme ein. Die größte mittlere Abnahme war in Stunde 5 erreicht und in Stunde 6 kehrte die HF wieder in den Bereich des Ausgangswertes zurück. Bei fortgesetzter Dosissteigerung traten keine klinisch relevanten HF-Abnahmen auf. Es wurden keine Herzfrequenzen unter 40 Schlägen pro Minute beobachtet. Falls erforderlich, kann die durch Ozanimod induzierte Abnahme der HF mithilfe parenteraler Atropin- oder Isoprenalin-Gaben rückgängig gemacht werden.

Die Einleitung einer Ozanimod-Therapie bei Patienten, die Betablocker oder Calciumkanalblocker (wie z. B. Diltiazem und Verapamil) erhalten, hat wegen der Möglichkeit für additive Effekte bezüglich der HF-Abnahme mit Vorsicht zu erfolgen. Bei Patienten, die Ozanimod in stabiler Dosierung erhalten, kann eine Behandlung mit Betablockern und Calciumkanalblocker begonnen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Ozanimod bei Patienten, die einen Betablocker in Kombination mit einem Calciumkanalblocker erhalten, wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung nach Erstgabe bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen des Herzens

Aufgrund des Risikos für eine vorübergehende HF-Abnahme bei Therapiebeginn mit Ozanimod wird bei Patienten mit einer Ruhe-HF von < 55 Schläge pro Minute, AV-Block 2. Grades [Mobitz Typ I] oder einer Vorgeschichte mit Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz nach der Erstgabe eine 6-stündige Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer symptomatischen Bradykardie empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

Die Patienten sollten mittels stündlicher Puls- und Blutdruckmessungen während dieses 6-Stunden-Zeitraums überwacht werden. Die Durchführung eines EKG vor und nach Ablauf dieses 6-Stunden-Zeitraums wird empfohlen.

Eine weitergehende Überwachung wird bei Patienten mit den folgenden Symptomen 6 Stunden nach Gabe der Dosis empfohlen:

- Herzfrequenz unter 45 Schlägen pro Minute;
- Herzfrequenz auf dem niedrigsten Wert nach Gabe der Dosis, was darauf hindeutet, dass die maximale HF-Abnahme möglicherweise noch nicht eingetreten ist;
- Anzeichen für einen neu aufgetretenen AV-Block 2. Grades oder ein höhergradiger AV-Block im EKG 6 Stunden nach der Dosis;
- QTc-Intervall \geq 500 ms.

In diesen Fällen ist eine angemessene Behandlung einzuleiten und die Beobachtung fortzusetzen, bis die Symptome/Auffälligkeiten abgeklungen sind. Wenn eine ärztliche Behandlung erforderlich ist, sollte die Überwachung über Nacht fortgesetzt und nach der zweiten Gabe von Ozanimod ein 6-stündiger Überwachungszeitraum wiederholt werden.

Bei folgenden Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit Ozanimod kardiologischer Rat eingeholt werden, um zu entscheiden, ob Ozanimod sicher eingeleitet werden kann, und um die optimale Überwachungsstrategie festzulegen:

- Vorgeschichte mit Herzstillstand, zerebrovaskulärer Erkrankung, nicht eingestellter Hypertonie oder schwerer unbehandelter Schlafapnoe, Vorgeschichte mit rezidivierender Synkope oder symptomatischer Bradykardie;
- Vorbestehende signifikante Verlängerung des QT-Intervalls (QTc größer als 500 ms) oder andere Risiken für eine QT-Verlängerung und Behandlung mit anderen Arzneimitteln außer Betablockern und Calciumkanalblocker, die zu einer Verstärkung der Bradykardie beitragen könnten;
- Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol), die bei Patienten mit Bradykardie mit dem Auftreten von Torsades de Pointes assoziiert waren, wurden nicht mit Ozanimod untersucht.

Leberfunktion

Bei Patienten, die Ozanimod erhalten, kann es zu Anstiegen der Aminotransferasen kommen (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Beginn der Ozanimod-Therapie sollten aktuelle (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate) Transaminasen- und Bilirubinwerte verfügbar sein. Bei Abwesenheit klinischer Symptome sind die Lebertransaminasen- und Bilirubinwerte in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie und danach regelmäßig zu überprüfen. Bei einem Anstieg der Lebertransaminasen auf mehr als das 5-Fache des oberen Normalwerts (ULN, *Upper Limit of Normal*) ist eine häufigere Überwachung durchzuführen. Falls Lebertransaminasen-Werte von mehr als dem 5-Fachen des oberen Normalwerts bestätigt

werden, ist die Behandlung mit Ozanimod zu unterbrechen und erst bei Normalisierung der Lebertransaminasen-Werte wieder aufzunehmen.

Bei Patienten mit Symptomen einer Leberfunktionsstörung, wie z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Ermüdung, Appetitlosigkeit oder Gelbsucht und/oder dunkel verfärbter Urin, ist eine Kontrolle der Leberenzyme durchzuführen. Wenn sich eine signifikante Schädigung der Leber bestätigt, ist Ozanimod abzusetzen. Die Wiederaufnahme der Therapie hängt davon ab, ob eine andere Ursache der Leberschädigung festgestellt wird und welcher Nutzen für den Patienten von der Wiederaufnahme der Therapie im Verhältnis zu dem Risiko für ein Wiederauftreten von Leberfunktionsstörungen erwartet wird.

Patienten mit Vorerkrankungen der Leber haben während der Einnahme von Ozanimod unter Umständen ein erhöhtes Risiko für Leberenzymanstiege (siehe Abschnitt 4.2).

Ozanimod wurde nicht bei Patienten mit schweren Vorerkrankungen der Leber (Child-Pugh-Klasse C) untersucht und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Immunsuppressive Wirkungen

Ozanimod hat eine immunsuppressive Wirkung, die bei Patienten ein Infektionsrisiko begünstigt, auch für opportunistische Infektionen, und das Risiko für das Auftreten maligner Erkrankungen, auch der Haut, erhöhen kann. Die Ärzte sollten die Patienten sorgfältig überwachen, insbesondere diejenigen mit Begleiterkrankungen oder bekannten Risikofaktoren wie eine frühere immunsuppressive Therapie. Wenn ein solches Risiko vermutet wird, sollte der behandelnde Arzt im jeweiligen Einzelfall darüber entscheiden, ob die Behandlung abzusetzen ist (siehe Abschnitt 4.3).

Infektionen

Ozanimod verursacht eine durchschnittliche Reduktion der Lymphozytenzahl im peripheren Blut bis auf ca. 45 % des Ausgangswerts, die auf eine reversible Retention von Lymphozyten in lymphoiden Geweben zurückzuführen ist. Ozanimod kann deshalb die Infektionsanfälligkeit erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Therapiebeginn mit Ozanimod sollte ein aktuelles (d. h. innerhalb von 6 Monaten oder nach dem Absetzen der vorherigen MS- oder CU-Therapie angefertigtes) großes Blutbild einschließlich der Lymphozytenzahl erstellt werden.

Regelmäßige Kontrollen des großen Blutbildes werden auch während der Therapie empfohlen. Bei einer bestätigten absoluten Lymphozytenzahl $< 0,2 \times 10^9/l$ sollte die Ozanimod-Behandlung unterbrochen werden, bis sich der Wert auf $> 0,5 \times 10^9/l$ erholt hat und eine Wiederaufnahme der Ozanimod-Therapie in Erwägung gezogen werden kann.

Bei Patienten mit einer aktiven Infektion sollte der Behandlungsbeginn mit Ozanimod aufgeschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Die Patienten sind dazu anzuhalten, ihrem Arzt umgehend alle Infektionssymptome zu melden. Bei Patienten mit Infektionssymptomen während der Therapie sind effektive diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden. Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, ist eine Unterbrechung der Ozanimod-Therapie zu erwägen.

Da die Elimination von Ozanimod nach dem Absetzen bis zu 3 Monate dauern kann, sollte die Überwachung auf Infektionen während dieses Zeitraums fortgesetzt werden.

Vor- und Begleitbehandlung mit antineoplastischen, nicht-kortikosteroidhaltigen immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Therapien

In klinischen Studien zu MS und CU durften Patienten, die Ozanimod erhielten, keine antineoplastischen und keine nicht-kortikosteroidhaltigen immunsuppressiven (z. B. Azathioprin und

6-Mercaptopurin bei CU) oder immunmodulierenden Therapien zur Behandlung von MS und CU erhalten. Die gleichzeitige Anwendung von Ozanimod mit einer dieser Therapien würde das Risiko einer Immunsuppression vermutlich erhöhen und sollte vermieden werden.

In klinischen Studien zu CU war die gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden erlaubt und schien keine Auswirkung auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ozanimod zu haben, Langzeitdaten zur gleichzeitigen Behandlung von Ozanimod und Kortikosteroiden sind jedoch noch begrenzt. Bei der Umstellung von immunsuppressiven Arzneimitteln auf Ozanimod sind die Halbwertszeit und der Wirkmechanismus zu berücksichtigen, um additive Immunwirkungen zu vermeiden und gleichzeitig das Risiko einer Reaktivierung der Erkrankung zu minimieren.

Die Behandlung mit Ozanimod kann in der Regel sofort nach dem Absetzen von Interferon (IFN) begonnen werden.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Die PML ist eine opportunistische Virusinfektion des Gehirns, die durch das John-Cunningham-Virus (JCV) hervorgerufen wird und meist bei immungeschwächten Patienten auftritt. Sie kann zum Tod oder zu schwerer Behinderung führen. PML wurde bei Patienten berichtet, die mit S1P-Rezeptormodulatoren, einschließlich Ozanimod, und anderen MS- und CU-Therapien behandelt wurden. Durch JCV-Infektion bedingte PML-Fälle waren mit einigen Risikofaktoren (wie z. B. Mehrfachtherapie mit Immunsuppressiva, Patienten mit stark geschwächtem Immunsystem) assoziiert. Die typischen mit PML assoziierten Symptome sind vielfältig, entwickeln sich über Tage bis Wochen und umfassen eine fortschreitende Schwäche einer Körperhälfte oder eine Schwerfälligkeit der Gliedmaßen, Sehstörungen sowie Veränderungen im Denken, des Gedächtnisses und der Orientierung, die zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen führen.

Die Ärzte sollten auf klinische Symptome oder MRT-Befunde achten, die auf eine PML hindeuten können. Entsprechende MRT-Befunde können bereits vor dem Auftreten klinischer Anzeichen oder Symptome vorliegen. Bei Verdacht auf PML sollte die Behandlung mit Ozanimod ausgesetzt werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde. Bestätigt sich der Verdacht, ist die Behandlung mit Ozanimod abzubrechen.

Impfungen

Über die Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen bei Patienten, die Ozanimod einnehmen, liegen keine klinischen Daten vor. Eine Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen ist während der Ozanimod-Therapie und für 3 Monate danach zu vermeiden.

Wenn Impfungen mit attenuierten Lebendimpfstoffen erforderlich sind, müssen die Impfungen mindestens 1 Monat vor Einleitung der Ozanimod-Therapie erfolgen. Bei Patienten ohne dokumentierte Immunität gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) wird empfohlen, die Impfung gegen VZV vor der Einleitung der Ozanimod-Therapie durchzuführen.

Kutane Neoplasien

Die Hälfte der in den kontrollierten Phase-III-Studien zu MS mit Ozanimod berichteten Neoplasien bestand aus nicht-melanozytären Hautmalignomen, wobei das Basalzellkarzinom die häufigste Hautneoplasie darstellte und mit ähnlichen Inzidenzraten in der kombinierten Ozanimod-Gruppe (0,2 %, 3 Patienten) und in der IFN β -1a-Gruppe (0,1 %, 1 Patient) berichtet wurde.

Bei den in kontrollierten klinischen Studien zu CU mit Ozanimod behandelten Patienten wurden in der Induktionsphase bei einem Patienten (0,2 %) ein Plattenepithelkarzinom der Haut und in der Erhaltungsphase bei einem Patienten (0,4 %) ein Basalzellkarzinom beobachtet. Bei Patienten, die Placebo erhielten, wurden keine Fälle berichtet.

Patienten, die mit Ozanimod behandelt werden, sollten davor gewarnt werden, sich ohne Schutz dem Sonnenlicht auszusetzen, da ein potenzielles Risiko für bösartige Hautwucherungen besteht. Diese

Patienten dürfen keine gleichzeitige Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.

Makulaödem

Bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen wurde unter Ozanimod ein Makulaödem mit oder ohne visuellen Symptomen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis, Diabetes mellitus oder einer zugrundeliegenden/gleichzeitig bestehenden Retinaerkrankung besteht ein erhöhtes Risiko für Makulaödeme (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis oder anamnestisch bekannter Retinaerkrankung einer augenärztlichen Untersuchung zu unterziehen, bevor die Behandlung mit Ozanimod begonnen wird, und während der Behandlung Kontrolluntersuchungen durchzuführen.

Patienten, die sich mit den visuellen Symptomen eines Makulaödems vorstellen, müssen untersucht werden, und wenn sich der Verdacht bestätigt, ist die Behandlung mit Ozanimod abzusetzen. Bei der Entscheidung ob die Behandlung mit Ozanimod nach dem Abklingen der Symptome wiederaufgenommen werden soll, muss der potenzielle Nutzen gegen die Risiken für den einzelnen Patienten abgewogen werden.

Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)

Das PRES ist ein Syndrom, das durch plötzliches Auftreten von starkem Kopfschmerz, Verwirrtheit, Krampfanfällen und Sehverlust gekennzeichnet ist. Die Symptome eines PRES sind normalerweise reversibel, können sich aber auch zu einem ischämischen Schlaganfall oder einer Hirnblutung entwickeln. In kontrollierten klinischen MS-Studien mit Ozanimod wurde über einen Fall von PRES bei einem Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom berichtet. Bei Verdacht auf ein PRES ist die Behandlung mit Ozanimod abzusetzen.

Auswirkungen auf den Blutdruck

In kontrollierten klinischen Studien zu MS und CU wurde Hypertonie häufiger bei Patienten berichtet, die mit Ozanimod behandelt wurden, als bei Patienten, die mit IFN β -1a i.m. (MS) oder Placebo (CU) behandelt wurden, und bei Patienten, die gleichzeitig Ozanimod und SSRI oder SNRI erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Der Blutdruck sollte während der Ozanimod-Therapie regelmäßig kontrolliert werden.

Auswirkungen auf die Atemwege

Bei Patienten mit schwerer Atemwegserkrankung, Lungenfibrose oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung sollte Ozanimod nur mit Vorsicht angewendet werden.

Begleitmedikation

Die gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) oder CYP2C8-Induktoren (Rifampicin) mit Ozanimod wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund des Risikos für den Fötus ist Ozanimod während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert. Vor Beginn der Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter über dieses Risiko für den Fötus informiert werden, einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und während der Behandlung sowie für 3 Monate nach Absetzen von Ozanimod eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6 sowie die Hinweise in der Checkliste für die Angehörigen der Gesundheitsberufe).

Rückkehr der MS-Krankheitsaktivität (Rebound) nach Absetzen von Ozanimod

Nach Absetzen eines anderen S1P-Rezeptormodulators wurde in seltenen Fällen über eine schwerwiegende Verschlechterung der MS, einschließlich Rebound, berichtet. Die Möglichkeit einer schwerwiegenden Verschlechterung der Erkrankung nach dem Absetzen von Ozanimod ist zu berücksichtigen. Die Patienten sollten auf relevante Anzeichen einer möglichen schwerwiegenden Verschlechterung oder auf eine überschießende Rückkehr von Krankheitsaktivität nach dem Absetzen von Ozanimod beobachtet werden, und bei Bedarf sollte eine geeignete Behandlung durchgeführt werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Inhibitoren des Brustkrebsresistenzproteins (BCRP) auf Ozanimod

Die gleichzeitige Gabe von Ozanimod und Ciclosporin, einem starken BCRP-Inhibitor, hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit (AUC) von Ozanimod und seine aktiven Hauptmetaboliten (CC112273 und CC1084037).

Wirkung von CYP2C8-Inhibitoren auf Ozanimod

Die gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil (einem starken CYP2C8-Inhibitor) in einer Dosis von 600 mg zweimal täglich im Steady-State und einer Einzeldosis von Ozanimod 0,46 mg erhöhte die Bioverfügbarkeit (AUC) der aktiven Hauptmetaboliten um ungefähr 47 % bis 69 %. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Ozanimod mit starken CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil, Clopidogrel) ist Vorsicht geboten.

Wirkung von CYP2C8-Induktoren auf Ozanimod

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin (einem starken CYP3A- und P-gp-Induktor und einem moderaten Induktor von CYP2C8) in einer Dosis von 600 mg einmal täglich im Steady-State und einer Einzeldosis von Ozanimod von 0,92 mg verringerte die Bioverfügbarkeit (AUC) der aktiven Hauptmetaboliten um etwa 60 % mittels Induktion von CYP2C8, die zu einem schwächeren klinischen Ansprechen führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von CYP2C8-Induktoren (z. B. Rifampicin) mit Ozanimod wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) auf Ozanimod

Das Potenzial für klinische Wechselwirkungen mit MAOI wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung mit MAO-B-Inhibitoren kann jedoch die Bioverfügbarkeit der aktiven Hauptmetaboliten verringern und zu einem schwächeren klinischen Ansprechen führen. Die gleichzeitige Anwendung von MAOI (z. B. Selegilin, Phenelzin) mit Ozanimod wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen von Ozanimod auf Arzneimittel, welche die Herzfrequenz oder die atrioventrikuläre Erregungsleitung verlangsamen (z. B. Betablocker oder Calciumkanalblocker)

Bei gesunden Probanden führte eine Einzeldosis von 0,23 mg Ozanimod mit lang wirksamem Propranolol in einer Dosis von 80 mg einmal täglich oder Diltiazem 240 mg einmal täglich im Steady-State zu keinen zusätzlichen klinisch bedeutsamen Veränderungen der HF und des PR-Intervalls im Vergleich zu Propranolol oder Diltiazem allein. Die Einleitung einer Ozanimod-Therapie bei Patienten, die Betablocker oder Calciumkanalblocker erhalten, hat mit Vorsicht zu erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die mit anderen bradykarden Arzneimitteln und mit Antiarrhythmika

(die bei Patienten mit Bradykardie mit Fällen von Torsades de Pointes in Verbindung gebracht wurden) behandelt wurden, wurde Ozanimod nicht untersucht.

Impfung

Eine Impfung während der Behandlung mit Ozanimod sowie bis zu 3 Monate danach kann weniger wirksam sein. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen kann ein Infektionsrisiko bergen und sollte daher während der Behandlung mit Ozanimod und für bis zu 3 Monate danach vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antineoplastische, immunmodulatorische oder nicht-kortikosteroidhaltige immunsuppressive Therapien

Antineoplastische, immunmodulatorische oder nicht-kortikosteroidhaltige immunsuppressive Therapien sollten wegen des Risikos für additive Wirkungen auf das Immunsystem nicht gemeinsam angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Zeposia ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3). Daher muss vor Beginn der Behandlung bei Frauen im gebärfähigen Alter ein negativer Schwangerschaftstest vorliegen und sie sollten im Rahmen einer Beratung über das Risiko für den Fötus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ozanimod sowie für 3 Monate nach dem Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Maßnahmen sind auch in der Checkliste für Ärzte aufgeführt. Diese Maßnahmen sind bei weiblichen Patienten vor der Verordnung von Ozanimod und auch während der Behandlung durchzuführen.

Beim Abbruch der Ozanimod-Therapie zur Planung einer Schwangerschaft sollte die mögliche Rückkehr der Krankheitsaktivität berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ozanimod bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich Verlust des Fötus und Anomalien, insbesondere Fehlbildungen der Blutgefäße, generalisierte Ödeme (Anasarka) und Fehlstellungen der Hoden und Wirbel (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass Sphingosin-1-Phosphat an der Gefäßbildung während der Embryogenese beteiligt ist (siehe Abschnitt 5.3).

Zeposia ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Zeposia sollte 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss die Behandlung mit Zeposia abgebrochen werden. Es ist eine medizinische Beratung hinsichtlich des Risikos für schädliche Wirkungen auf den Fetus durch die Behandlung durchzuführen und es sollten Ultraschalluntersuchungen gemacht werden.

Stillzeit

Ozanimod/Metaboliten werden während der Laktation bei behandelten Tieren in die Milch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Ozanimod/Metaboliten bei gestillten Säuglingen sollen Frauen, die mit Ozanimod behandelt werden, nicht stillen.

Fertilität

Es liegen keine Fertilitätsdaten für den Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zeposia hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen (> 5 %) aus den kontrollierten Phasen der klinischen MS- und CU-Studien mit Erwachsenen sind Nasopharyngitis, erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) sowie erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (GGT).

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zum Behandlungsabbruch in den MS-Studien führten, hingen mit erhöhten Leberenzymen zusammen (1,1 %). Erhöhte Leberenzyme führten in den kontrollierten klinischen CU-Studien bei 0,4 % der Patienten zum Behandlungsabbruch. Das allgemeine Sicherheitsprofil war bei Patienten mit MS und CU vergleichbar.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die bei mit Ozanimod behandelten Patienten beobachteten Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklassen und Häufigkeit für alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgeführt. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind in jeder Systemorganklasse und Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabelle 2: Zusammenfassung der in MS- und CU-Studien gemeldeten Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Nasopharyngitis
	Häufig	Pharyngitis, Virusinfektion der Atemwege, Harnwegsinfektion*, Herpes zoster, Herpes simplex
	Selten	Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie (PML)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Lymphopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit (einschließlich Ausschlag und Urtikaria*)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Makulaödem**
Herzerkrankungen	Häufig	Bradykardie*
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie*†, Orthostasesyndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Peripheres Ödem
Untersuchungen	Häufig	Alaninaminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Lungenfunktion anomal***

*Mindestens eine dieser Nebenwirkungen wurde als schwerwiegend eingestuft.

† Umfasst Hypertonie, essentielle Hypertonie und erhöhten Blutdruck (siehe Abschnitt 4.4).

** Bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)

***einschließlich Lungenfunktion erniedrigt, Spirometrie anomal, forcierter Vitalkapazität erniedrigt, Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität erniedrigt, forciertes Expirationsvolumen erniedrigt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anstieg der Leberenzyme

In klinischen Studien zu MS traten bei 1,6 % der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten und bei 1,3 % der Patienten mit intramuskulär appliziertem IFN β -1a Anstiege der ALT auf das 5-Fache des oberen Normalwerts (ULN) oder höher auf. Anstiege auf das 3-Fache des ULN oder höher traten bei 5,5 % der Patienten unter Ozanimod und bei 3,1 % der Patienten unter IFN β -1a i.m. auf. Der mediane Zeitraum bis zu einem Anstieg auf das 3-Fache des ULN betrug 6 Monate. Die meisten Patienten (79 %) setzten die Behandlung mit Ozanimod fort, wobei die Werte innerhalb von etwa 2-4 Wochen auf < 3-Fache des ULN zurückkehrten. Ozanimod wurde abgesetzt, wenn ein bestätigter Anstieg auf mehr als das 5-Fache des ULN auftrat. Die Abbruchrate aufgrund von Leberenzymanstiegen allgemein betrug 1,1 % bei den MS-Patienten unter Ozanimod 0,92 mg und 0,8 % bei den Patienten unter IFN β -1a i.m.

In klinischen Studien zu CU traten während der Induktionsphase ALT-Erhöhungen auf das 5-Fache des ULN oder mehr bei 0,9 % der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten und bei 0,5 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. In der Erhaltungsphase traten ALT-Erhöhungen auf das 5-Fache des ULN oder mehr bei 0,9 % bzw. keinem Patienten auf. In der Induktionsphase traten bei 2,6 % der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten CU-Patienten und bei 0,5 % der mit Placebo behandelten Patienten ALT-Erhöhungen auf das 3-Fache des ULN oder mehr auf. In der Erhaltungsphase traten Erhöhungen auf das 3-Fache des ULN bei 2,3 % bzw. bei keinem Patienten auf. In kontrollierten und unkontrollierten klinischen Studien zu CU setzte die Mehrheit (96 %) der Patienten mit einem ALT-Wert von mehr als dem 3-Fachen des ULN die Behandlung mit Ozanimod fort, wobei die Werte innerhalb von etwa 2 bis 4 Wochen auf weniger als das 3-Fache des ULN zurückgingen.

Insgesamt kam es in den kontrollierten klinischen CU-Studien bei 0,4 % der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten zum Behandlungsabbruch aufgrund von erhöhten Leberenzymwerten und zu keinem Behandlungsabbruch bei Patienten, die Placebo erhielten.

Bradyarrhythmie

Nach der Anfangsdosis von Ozanimod 0,23 mg trat die größte mittlere Abnahme der HF im Sitzen/Liegen gegenüber dem Ausgangswert nach 5 Stunden an Tag 1 auf (Abnahme von 1,2 Schlägen pro Minute in klinischen Studien zu MS und 0,7 Schlägen pro Minute in klinischen Studien zu CU), wobei nach 6 Stunden fast wieder der Ausgangswert erreicht war. Bei fortgesetzter Dosissteigerung kam es zu keiner klinisch relevanten Abnahme der HF.

In klinischen Studien zu MS wurde bei 0,5 % der mit Ozanimod behandelten Patienten eine Bradykardie berichtet, verglichen mit 0 % der mit IFN β -1a i.m. behandelten Patienten am Tag des Behandlungsbeginns (Tag 1). Nach Tag 1 betrug die Inzidenz von Bradykardie 0,8 % unter Ozanimod

verglichen mit 0,7 % unter IFN β -1a i.m. (siehe Abschnitt 5.1). Patienten, die eine Bradykardie hatten, waren im Allgemeinen asymptomatisch. Es wurden keine Herzfrequenzen unter 40 Schlägen pro Minute beobachtet.

In klinischen Studien zu MS wurde bei 0,6 % (5/882) der mit Ozanimod behandelten Patienten ein atrioventrikulärer Block 1. Grades berichtet, verglichen mit 0,2 % (2/885) der mit IFN β -1a i.m. behandelten Patienten. Von den unter Ozanimod berichteten Fällen wurden 0,2 % an Tag 1 berichtet und 0,3 % nach Tag 1.

In klinischen Studien zu CU wurde während der Induktionsphase eine Bradykardie am Tag des Behandlungsbeginns (Tag 1) bei 0,2 % der mit Ozanimod behandelten Patienten und bei keinem der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Nach Tag 1 wurde eine Bradykardie bei 0,2 % der mit Ozanimod behandelten Patienten berichtet. Während der Erhaltungsphase wurde keine Bradykardie berichtet.

Erhöhter Blutdruck

In klinischen Studien zu MS wiesen mit Ozanimod behandelte Patienten einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen Drucks um etwa 1-2 mmHg über dem unter IFN β -1a i.m. und einen Anstieg des diastolischen Drucks um etwa 1 mmHg über dem unter IFN β -1a i.m. gemessenen Druck auf. Der Anstieg des systolischen Drucks wurde erstmals etwa 3 Monate nach Behandlungsbeginn festgestellt und blieb während der gesamten Behandlung stabil.

Bluthochdruck-bezogene Ereignisse (Hypertonie, essentielle Hypertonie und Blutdruck erhöht) wurden bei 4,5 % der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten und bei 2,3 % der mit IFN β -1a i.m. behandelten Patienten als Nebenwirkung gemeldet.

In den klinischen Studien zu CU wiesen mit Ozanimod behandelte Patienten während der Induktionsphase einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks um 1,4 mm Hg gegenüber Placebo (3,7 vs. 2,3 mm Hg) und des diastolischen Blutdrucks um 1,7 mm Hg gegenüber Placebo (2,3 vs. 0,6 mm Hg) auf. Während der Erhaltungsphase wiesen mit Ozanimod behandelte Patienten einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks um 3,6 mm Hg gegenüber Placebo (5,1 vs. 1,5 mm Hg) und des diastolischen Blutdrucks um 1,4 mm Hg gegenüber Placebo (2,2 vs. 0,8 mm Hg) auf.

Eine Hypertonie wurde in der Induktionsphase als Nebenwirkung bei 1,2 % der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten und bei keinem der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der Erhaltungsphase wurde eine Hypertonie bei 2,2 % der Patienten in jedem Behandlungsarm berichtet. Eine hypertensive Krise wurde bei zwei Patienten unter Ozanimod, die sich ohne Behandlungsunterbrechung erholten, sowie bei einem Patienten unter Placebo berichtet.

Abnahme der Lymphozytenzahl im Blut

In klinischen Studien zu MS hatten 3,3 % der Patienten und in kontrollierten klinischen Studien zu CU 3 % der Patienten Lymphozytenzahlen unter $0,2 \times 10^9/l$, wobei sich diese Werte bei fortgesetzter Behandlung mit Ozanimod generell auf über $0,2 \times 10^9/l$ erholten.

Infektionen

In klinischen Studien zu MS war die Gesamtinfectionsrate (35 %) unter Ozanimod 0,92 mg mit der unter IFN β -1a i.m. vergleichbar. Die Gesamtrate schwerwiegender Infektionen in den klinischen Studien zu MS war bei Ozanimod (1 %) und IFN β -1a i.m. (0,8 %) vergleichbar.

In klinischen Studien zu CU waren während der Induktionsphase die Gesamtrate der Infektionen und die Rate der schwerwiegenden Infektionen bei mit Ozanimod oder Placebo behandelten Patienten ähnlich (jeweils 9,9 % vs. 10,7 % und 0,8 % vs. 0,4 %). Während der Erhaltungsphase war die Gesamtrate der Infektionen bei den mit Ozanimod behandelten Patienten höher als bei den mit Placebo behandelten Patienten (23 % vs. 12 %) und die Rate an schwerwiegenden Infektionen war vergleichbar (0,9 % vs. 1,8 %).

Ozanimod erhöhte das Risiko für Herpesinfektionen, Infektionen der oberen Atemwege und Harnwegsinfektionen.

Herpesinfektionen

In klinischen Studien zu MS wurde bei 0,6 % der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten sowie bei 0,2 % der Patienten unter IFN β -1a i.m. Herpes zoster als Nebenwirkung gemeldet.

In klinischen Studien zu CU wurde in der Induktionsphase bei 0,4 % der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten und bei keinem der mit Placebo behandelten Patienten Herpes zoster beobachtet. In der Erhaltungsphase wurde Herpes zoster bei 2,2 % der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten und bei 0,4 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Kein Fall war schwerwiegend oder disseminiert.

Atemwege

Bei der Behandlung mit Ozanimod wurden geringfügige dosisabhängige Verringerungen des forcierten Expirationsvolumens in 1 Sekunde (FEV1) und der forcierten Vitalkapazität (FVC) beobachtet. In den Monaten 3 und 12 der Behandlung in den klinischen Studien zu MS betragen die medianen Veränderungen der FEV1 (FVC) in der Ozanimod-1-mg-Gruppe gegenüber dem Ausgangswert -0,07 l bzw. -0,1 l (-0,05 l bzw. -0,065 l) mit geringeren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in der IFN- β -1a-Gruppe (FEV1: -0,01 l und -0,04 l, FVC: 0,00 l und -0,02 l).

Ähnlich wie in den klinischen Studien zu MS wurden in den klinischen Studien zu CU in der Induktionsphase geringfügige mittlere Verringerungen bei den Lungenfunktionstests (FEV1 und FVC) bei der Behandlung mit Ozanimod im Vergleich zu Placebo beobachtet. Bei einer längerfristigen Behandlung mit Ozanimod in der Erhaltungsphase kam es zu keinen weiteren Verringerungen, und diese geringfügigen Veränderungen bei den Lungenfunktionstests waren bei Patienten, die wieder auf Placebo randomisiert wurden, reversibel.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Patienten mit einer Überdosierung von Ozanimod sind auf Anzeichen und Symptome von Bradykardie zu überwachen, wobei dies auch eine Überwachung über Nacht einschließen kann. Regelmäßige Messungen der HF und des Blutdrucks sind erforderlich und es sollten EKGs durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Der durch Ozanimod induzierte HF-Abfall kann durch parenterale Gabe von Atropin oder Isoprenalin rückgängig gemacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA38

Wirkmechanismus

Ozanimod ist ein hochwirksamer Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptormodulator, der mit hoher Affinität an die Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren 1 und 5 bindet. Ozanimod hat minimale oder keine Wirkung auf S1P₂, S1P₃ und S1P₄. *In vitro* zeigten Ozanimod und dessen aktive Hauptmetaboliten vergleichbare Wirkung und Selektivität für S1P₁ und S1P₅. Der Mechanismus, über den Ozanimod

seine therapeutischen Wirkungen bei MS und CU entfaltet, ist nicht bekannt, aber er könnte eine Verringerung der Lymphozytenmigration in das Zentralnervensystem (ZNS) und den Darm beinhalten.

Die durch Ozanimod induzierte Reduktion der Lymphozyten in der peripheren Zirkulation hat unterschiedliche Auswirkungen auf verschiedene Leukozyten-Subpopulationen, mit größeren Abnahmen bei Zellen, die an der adaptiven Immunantwort beteiligt sind. Ozanimod hat minimale Auswirkungen auf Zellen, die an der angeborenen Immunantwort beteiligt sind und zur Immunüberwachung beitragen.

Ozanimod unterliegt beim Menschen einer umfangreichen Metabolisierung und wird zu einer Reihe von zirkulierenden aktiven Metaboliten, darunter zwei Hauptmetaboliten, abgebaut (siehe Abschnitt 5.2). Beim Menschen entfallen etwa 94 % des insgesamt zirkulierenden aktiven Wirkstoffs auf Ozanimod (6 %) und auf die zwei Hauptmetaboliten CC112273 (73 %) und auf CC1084037 (15 %) (siehe Abschnitt 5.2).

Pharmakodynamische Wirkungen

Abnahme der Lymphozyten im peripheren Blut

In aktiv kontrollierten klinischen Studien zu MS und placebokontrollierten Studien zu CU sank die mittlere Lymphozytenzahl nach 3 Monaten auf etwa 45 % des Ausgangswerts ab (ungefähre mittlere Lymphozytenzahl im Blut $0,8 \times 10^9/l$) und blieb während der Ozanimod-Behandlung stabil. Nach dem Absetzen von Ozanimod 0,92 mg betrug der mediane Zeitraum bis zur Rückkehr der Lymphozyten im peripheren Blut in den Normalbereich etwa 30 Tage, wobei sich die Werte bei ca. 80 bis 90 % der Patienten innerhalb von 3 Monaten wieder normalisierten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Reduktion von fäkalem Calprotectin (FCP)

Bei Patienten mit CU führte die Behandlung mit Ozanimod zu einer Abnahme von fäkalem Calprotectin als Entzündungsmarker während der Induktionsphase, welche auch während der Erhaltungsphase beibehalten wurde.

Herzfrequenz und Herzrhythmus

Ozanimod kann zu Behandlungsbeginn eine vorübergehende Abnahme der HF hervorrufen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Diese negativ chronotrope Wirkung beruht auf einem Mechanismus, der mit der Aktivierung von G-Protein-gekoppelten einwärtsgerichteten Kaliumkanälen (GIRK-Kanälen) über eine Stimulation von $S1P_1$ -Rezeptoren durch Ozanimod und dessen aktive Metaboliten zusammenhängt, die zu zellulärer Hyperpolarisation und reduzierter Erregbarkeit führt. Die maximale Wirkung auf die HF ist innerhalb von 5 Stunden nach Gabe der Dosis zu beobachten. Aufgrund des funktionalen Antagonismus an den $S1P_1$ -Rezeptoren desensibilisiert ein Dosissteigerungsschema mit Ozanimod 0,23 mg, gefolgt von 0,46 mg und 0,92 mg, sukzessive die GIRK-Kanäle, bis die Erhaltungsdosis erreicht ist. Nach der Dosissteigerungsphase kehrt die HF bei fortgesetzter Anwendung von Ozanimod wieder zum Ausgangswert zurück.

Potenzial zur Verlängerung des QT-Intervalls

In einer randomisierten, umfassenden QT-Studie mit Positiv- und Placebokontrolle, in der bei gesunden Probanden ein 14-tägiges Dosissteigerungsschema mit 0,23 mg täglich für 4 Tage, 0,46 mg täglich für 3 Tage, 0,92 mg täglich für 3 Tage und 1,84 mg täglich für 4 Tage angewendet wurde, waren keine Anhaltspunkte für eine QTc-Verlängerung zu beobachten, wie die Obergrenze des einseitigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI) zeigte, die unter 10 ms lag. Die Konzentrations-QTc-Analyse für Ozanimod und seine wirksamen Hauptmetaboliten CC112273 und CC1084037, die Daten von einer anderen Phase-I-Studie verwendete, ergab eine Obergrenze des 95 %-KI für die von einem Modell abgeleitete QTc (korrigiert um Placebo und den Ausgangswert) unter 10 ms bei den mit Ozanimod-Dosen $\geq 0,92$ mg einmal täglich erreichten Höchstkonzentrationen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Multiple Sklerose

Ozanimod wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, Double-Dummy-Studien mit Parallelgruppe und Verumkontrolle, die ein vergleichbares Design und vergleichbare Endpunkte hatten, bei Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS) untersucht. Studie 1 – SUNBEAM, war eine 1-jährige Studie, in der die den Patienten zugewiesene Behandlung über Monat 12 hinaus fortgesetzt wurde, bis der letzte aufgenommene Patient die Studie beendet hatte. Studie 2 – RADIANCE war eine 2-jährige Studie.

Die Ozanimod-Dosis betrug 0,92 mg bzw. 0,46 mg oral einmal täglich. Die Anfangsdosis von 0,23 mg wurde an den Tagen 1-4 gegeben; danach erfolgte eine Steigerung auf 0,46 mg an den Tagen 5-7, gefolgt von der zugewiesenen Dosis ab Tag 8. Die Dosis von IFN β -1a, dem wirksamen Vergleichspräparat, das einmal wöchentlich intramuskulär appliziert wurde, betrug 30 μ g.

Beide Studien schlossen Patienten mit aktiver Erkrankung ein, die definiert waren durch mindestens einen Schub im vorangegangenen Jahr oder einen Schub innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre, mit Anhaltspunkten für mindestens eine Gadolinium-anreichernde (GdE) Läsion im Vorjahr, und einen Punktwert auf der Expanded-Disability-Status-Scale (EDSS) zwischen 0 bis 5.0.

Neurologische Untersuchungen wurden zu Studienbeginn alle 3 Monate und zum Zeitpunkt eines vermuteten Schubs durchgeführt. MRT-Untersuchungen wurden zu Studienbeginn (Studie 1 und 2), nach 6 Monaten (SUNBEAM), 1 Jahr (Studie 1 und 2) sowie nach 2 Jahren (RADIANCE) durchgeführt.

Der primäre Endpunkt der SUNBEAM- und RADIANCE-Studie war die jährliche Schubrate (ARR) über den Behandlungszeitraum (mindestens 12 Monate) für SUNBEAM und über 24 Monate für RADIANCE. Die wichtigsten sekundären Zielvariablen waren 1) die Anzahl neuer oder sich vergrößernder hyperintenser T2-Läsionen im MRT über 12 und 24 Monate; 2) die Anzahl von GdE-T1-Läsionen im MRT nach 12 und 24 Monaten, und 3) die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression, definiert als eine Zunahme von mindestens 1 Punkt gegenüber dem EDSS-Ausgangswert, die über 12 Wochen anhält. Die bestätigte Behinderungsprogression wurde in einer gepoolten Analyse von Studie 1 und 2 prospektiv bewertet.

In SUNBEAM wurden 1.346 Patienten randomisiert einer Behandlung mit Ozanimod 0,92 mg (n = 447), Ozanimod 0,46 mg (n = 451) oder IFN β -1a i.m. (n = 448) zugeteilt; 94 % der mit der Ozanimod-Dosis 0,92 mg, 94 % der mit der Ozanimod-Dosis 0,46 mg und 92 % der mit IFN β -1a i.m. behandelten Patienten beendeten die Studie. In der RADIANCE-Studie wurden 1.313 Patienten randomisiert einer Behandlung mit Ozanimod 0,92 mg (n = 433), Ozanimod 0,46 mg (n = 439) oder IFN β -1a i.m. (n = 441) zugewiesen; 90 % der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten sowie 85 % der mit Ozanimod 0,46 mg und 85 % der mit IFN β -1a i.m. behandelten Patienten beendeten die Studie. Die in die 2 Studien aufgenommenen Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 35,5 (Bereich 18-55) Jahren, 67 % waren Frauen; der durchschnittliche Zeitraum seit Beginn der MS-Symptome betrug 6,7 Jahre. Der mediane EDSS-Score vor Therapiebeginn betrug 2,5; ungefähr ein Drittel der Patienten war mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt worden, und zwar vorwiegend mit Interferon oder Glatirameracetat. Vor Behandlungsbeginn betrug die durchschnittliche Zahl von Schüben im Vorjahr 1,3 und 45 % der Patienten hatten eine oder mehrere Gd-anreichernde T1-Läsionen (Durchschnitt 1,7).

Die Ergebnisse der SUNBEAM- und RADIANCE-Studie sind in Tabelle 3 gezeigt. Die Wirksamkeit wurde für Ozanimod 0,92 mg mit einer zu den in Tabelle 3 gezeigten Studienendpunkten beobachteten Dosiswirkung nachgewiesen. Der Wirksamkeitsnachweis für die 0,46 mg-Dosis war weniger überzeugend, da diese Dosis keine signifikante Wirkung auf den primären Endpunkt der RADIANCE-Studie zeigte, wenn man die bevorzugte Strategie des negativen Binomialmodells berücksichtigte.

Tabelle 3: Die wichtigsten klinischen und MRT-Endpunkte bei Patienten mit RMS in Studie 1 - SUNBEAM und Studie 2 - RADIANCE

Endpunkte	SUNBEAM (≥ 1 Jahr)*		RADIANCE (2 Jahre)	
	Ozanimod 0,92 mg (n = 447) %	IFN β-1a i.m. 30 µg (n = 448) %	Ozanimod 0,92 mg (n = 433) %	IFN β-1a i.m. 30 µg (n = 441) %
Klinische Endpunkte				
Annualisierte Rezidivrate (primärer Endpunkt) Relative Reduktion	0,181	0,350	0,172	0,276
	48 % (p < 0,0001)		38 % (p < 0,0001)	
Rezidivfreier Anteil**	78 % (p = 0,0002) [†]	66 %	76 % (p = 0,0012) [†]	64 %
Anteil von Patienten mit bestätigter Behinderungs- progression nach 3 Monaten ^{†2} Hazard Ratio (95 %-KI)	7,6 % Ozanimod vs. 7,8 % IFN β-1a i.m. 0,95 (0,679; 1,330)			
Anteil von Patienten mit bestätigter Behinderungs- progression nach 6 Monaten ^{†2#} Hazard Ratio (95 %-KI)	5,8 % Ozanimod vs. 4,0 % IFN β-1a i.m. 1,413 (0,922; 2,165)			
MRT-Endpunkte				
Mittlere Anzahl neuer oder sich vergrößernder hyperintenser T2-Läsionen im MRT ³ Relative Reduktion	1,465	2,836	1,835	3,183
	48 % (p < 0,0001)		42 % (p < 0,0001)	
Mittlere Anzahl Gd- anreichernde T1-Läsionen ⁴ Relative Reduktion	0,160	0,433	0,176	0,373
	63 % (p < 0,0001)		53 % (p = 0,0006)	

* Die mittlere Dauer betrug 13,6 Monate

** Der nominale p-Wert für die Endpunkte ist nicht in die hierarchischen Tests eingeschlossen und wurde nicht für Multiplizität adjustiert.

[†] Behinderungsprogression, definiert als Anstieg des EDSS-Punktwerts um 1 Punkt, der nach 3 oder 6 Monaten bestätigt ist

[#] In einer Post-hoc-Analyse von 6 Monaten mit bestätigter Behinderungsprogression, die Daten der offenen Verlängerung (Studie 3) einschloss, wurde eine Hazard Ratio (95 %-KI) von 1,040 (0,730; 1,482) festgestellt.

¹ Log-Rank-Test

² Prospektiv geplante gepoolte Analyse von Studien 1 und 2

³ Über 12 Monate in Studie 1 und über 24 Monate in Studie 2

⁴ Nach 12 Monaten in Studie 1 und nach 24 Monaten in Studie 2

In der SUNBEAM- und RADIANCE-Studie führte die Behandlung mit Ozanimod 0,92 mg zu Abnahmen der durchschnittlichen prozentualen Veränderung des normalisierten Hirnvolumens gegenüber dem Anfangswert im Vergleich zu IFN β-1a i.m. (-0,41 % versus -0,61 % bzw. -0,71 % versus -0,94 %, nominaler p-Wert < 0,0001 für beide Studien).

In die Studien wurden Patienten ohne krankheitsmodifizierende Vorbehandlung sowie vorbehandelte Patienten mit aktiver Erkrankung aufgenommen, die durch klinische oder bildgebende Befunde definiert war. Post-hoc-Analysen von Patientenpopulationen mit unterschiedlichen Ausgangssituationen von Krankheitsaktivität, darunter aktive und hochaktive Verlaufsformen, zeigten, dass die Wirksamkeit von Ozanimod in Bezug auf klinische und bildgebende Endpunkte mit der bei der Gesamtpopulation übereinstimmte.

Langzeitdaten:

Patienten, welche die Phase-III-Studien SUNBEAM und RADIANCE abgeschlossen hatten, konnten in eine offene Verlängerungsstudie eintreten (Studie 3 - DAYBREAK). Die (angepasste) ARR der

751 Patienten, die anfänglich auf Ozanimod 0,92 mg randomisiert und bis zu 3 Jahre lang behandelt wurden, betrug nach dem 2. Behandlungsjahr 0,124.

Colitis ulcerosa

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ozanimod wurden in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien [TRUENORTH-I (Induktionsphase) und TRUENORTH-M (Erhaltungsphase)] bei erwachsenen Patienten unter 75 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa untersucht. TRUENORTH-I schloss Patienten ein, die im Verhältnis 2:1 auf Ozanimod 0,92 mg oder Placebo randomisiert wurden. Auf die 10-wöchige Induktionsphase (TRUENORTH-I) folgte eine 42-wöchige, randomisierte Erhaltungsphase (TRUENORTH-M, *randomized withdrawal maintenance period*), resultierend in einer Gesamttherapiedauer von 52 Wochen. Ozanimod wurde als Monotherapie (d. h. ohne gleichzeitige Anwendung von Biologika und nicht-kortikosteroidhaltigen Immunsuppressiva) bei CU angewendet.

Die Studie schloss Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ein, definiert durch einen Mayo-Score von 6 bis 12 zu Beginn der Studie (Woche 0), einschließlich eines endoskopischen Mayo-Subscores ≥ 2 .

TRUENORTH-I (Induktionsstudie)

In der Studie TRUENORTH-I wurden Patienten entweder auf einmal täglich oral verabreichtes Ozanimod 0,92 mg (n = 429) oder Placebo (n = 216) randomisiert, beginnend mit einer Aufdosierung (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten erhielten als Begleitmedikation Aminosalicylate (z.B. Mesalazin 71 %; Sulfasalazin 13 %) und/oder orale Kortikosteroide (33 %) in einer stabilen Dosis vor und während der Induktionsphase.

30 % der Patienten hatten unzureichend oder nicht mehr auf TNF-Blocker angesprochen oder diese nicht vertragen. Von diesen mit Biologika vorbehandelten Patienten erhielten 63 % mindestens zwei oder mehrere Biologika, einschließlich TNF-Blocker; 36 % zeigten ein Primärversagen auf mindestens einen TNF-Blocker; 65 % verloren das Ansprechen auf einen TNF-Blocker (Sekundärversagen); 47 % erhielten einen Integrin-Antagonisten (z. B. Vedolizumab). 41 % der Patienten sprachen nicht auf Immunmodulatoren an und/oder haben diese nicht vertragen. Bei Studienbeginn hatten die Patienten einen medianen Mayo-Score von 9, wobei 65 % der Patienten einen Mayo-Score kleiner als oder gleich 9 und 35 % einen Mayo-Score größer als 9 hatten.

Der primäre Endpunkt war die klinische Remission in Woche 10. Die wichtigsten sekundären Endpunkte in Woche 10 waren das klinische Ansprechen, die endoskopische Verbesserung und die mukosale Heilung.

Ein signifikant größerer Anteil der mit Ozanimod behandelten Patienten erreichte in Woche 10 im Vergleich zu Placebo eine klinische Remission, ein klinisches Ansprechen, eine endoskopische Verbesserung und eine mukosale Heilung, wie in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Anzahl der Patienten, welche die Wirksamkeitsendpunkte in der Induktionsphase von TRUENORTH-I erreichten (in Woche 10)

	Ozanimod 0,92 mg (n = 429) ^f		Placebo (n = 216) ^f		Behandlungs- unterschied % ^a (95 % KI)
	n	%	n	%	
Klinische Remission^b	79	18 %	13	6 %	12 % (7,5; 17,2)^f
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	66/299	22 %	10/151	7 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	13/130	10 %	3/65	5 %	

	Ozanimod 0,92 mg (n = 429)^f		Placebo (n = 216)^f		Behandlungs- unterschied %^a (95 % KI)
	n	%	n	%	
Klinisches Ansprechen^c	205	48 %	56	26 %	22 % (14,4; 29,3)^f
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	157/299	53 %	44/151	29 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	48/130	37 %	12/65	19 %	
Endoskopische Verbesserung^d	117	27 %	25	12 %	16 % (9,7; 21,7)^f
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	97/299	32 %	18/151	12 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	20/130	15 %	7/65	11 %	
Mukosale Heilung^e	54	13 %	8	4 %	9 % (4,9; 12,9)^g
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	47/299	16 %	6/151	4 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	7/130	5 %	2/65	3 %	

KI = Konfidenzintervall; TNF = Tumornekrosefaktor.

^a Behandlungsunterschied (angepasst an Stratifizierungsfaktoren Vorbehandlung mit TNF-Blockern und Kortikosteroid-Einsatz bei Baseline).

^b Klinische Remission ist definiert als: Rektalblutungs-Score (RBS) = 0, Stuhlfrequenz-Score (SFS) ≤ 1 (und eine Abnahme von ≥ 1 Punkt SFS im Vergleich zum Ausgangswert), und endoskopischer Subscore ≤ 1 ohne Fragilität.

^c Klinisches Ansprechen ist definiert als Abnahme im 9-Punkt-Mayo-Score von ≥ 2 Punkten und ≥ 35 % im Vergleich zum Ausgangswert, und Abnahme im RBS von ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Ausgangswert oder ein absoluter RBS von ≤ 1 Punkt.

^d Endoskopische Verbesserung ist definiert als ein endoskopischer Mayo-Subscore von ≤ 1 ohne Fragilität.

^e Mukosale Heilung ist definiert als sowohl endoskopischer Mayo-Subscore von ≤ 1 ohne Fragilität als auch histologische Remission (Geboes-Index-Score < 2,0 angezeigt durch keine Neutrophilen in den Epithelkrypten oder der Lamina propria, keinen Anstieg der Eosinophilen, keine Kryptenzerstörung und keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsinfiltrate).

^f p < 0,0001.

^g p < 0,001.

Rektalblutungs- (RBS) und Stuhlfrequenz-Subscores (SFS)

Bereits in Woche 2 (d. h. 1 Woche nach Abschluss der erforderlichen 7-tägigen Aufdosierung) wurde bei den mit Ozanimod behandelten Patienten eine Abnahme des Rektalblutungs- und des Stuhlfrequenz-Subscores beobachtet. Ein nominell signifikant größerer Anteil der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten erreichte im Vergleich zu Placebo eine symptomatische Remission, definiert als RBS = 0 und SFS ≤ 1 sowie eine Abnahme von ≥ 1 vom Ausgangswert, in Woche 5 (27 % vs. 15 %) und in Woche 10 (37,5 % vs. 18,5 %) der Induktionsphase.

Bei Patienten, die einen Rückgang des SFS und/oder des RBS um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert aufwiesen, aber in Woche 10 in TRUENORTH-I kein klinisches Ansprechen oder keine klinische Remission erreichten, stieg die Rate der symptomatischen Remission nach weiteren 5 Wochen der Behandlung mit Ozanimod auf 21 % (26/126). Die Rate der symptomatischen Remission nahm bei diesen Patienten über weitere 46 Wochen der Behandlung auf 50 % weiter zu (41/82).

TRUENORTH-M (Erhaltungsstudie)

Um für die Behandlung in der Erhaltungsstudie (TRUENORTH-M) randomisiert zu werden, mussten Patienten Ozanimod 0,92 mg erhalten haben und in Woche 10 der Induktionsphase ein klinisches Ansprechen zeigen. Die Patienten konnten entweder aus TRUENORTH-I oder aus einer Kohorte stammen, die Ozanimod 0,92 mg unverblindet erhalten hatten. Die Patienten wurden doppelblind (re-)randomisiert (1:1) und erhielten entweder Ozanimod 0,92 mg (n = 230) oder Placebo (n = 227) für 42 Wochen. Die Gesamtdauer der Studie betrug 52 Wochen, einschließlich der Induktions- und Erhaltungsphase. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte in Woche 52. Die Gabe von begleitenden

Aminosalicylaten musste bis Woche 52 stabil bleiben. Bei Patienten, die gleichzeitig Kortikosteroide erhielten, mussten diese zu Beginn der Erhaltungsphase ausgeschlichen werden.

Bei Studienbeginn der Erhaltungsphase befanden sich 35 % der Patienten in klinischer Remission, 29 % der Patienten nahmen Kortikosteroide ein und 31 % der Patienten waren zuvor mit TNF-Blockern behandelt worden.

Wie in Tabelle 5 dargestellt, war der primäre Endpunkt der Anteil der Patienten in klinischer Remission in Woche 52. Die wichtigsten sekundären Endpunkte in Woche 52 waren der Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen, endoskopischer Verbesserung, anhaltender klinischer Remission in Woche 52 der Patienten-Subgruppe in Remission in Woche 10, kortikosteroidfreier klinischer Remission, mukosaler Heilung und dauerhafter klinischer Remission.

Tabelle 5: Anzahl der Patienten, welche die Wirksamkeitsendpunkte in der Erhaltungsphase von TRUENORTH-M erreichten (in Woche 52)

	Ozanimod 0,92 mg (N = 230)		Placebo (N = 227)		Behandlungs- unterschied % ^a (95 % KI)
	n	%	n	%	
Klinische Remission^b	85	37 %	42	19 %	19 % (10,8; 26,4)ⁱ
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	63/154	41 %	35/158	22 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	22/76	29 %	7/69	10 %	
Klinisches Ansprechen^c	138	60 %	93	41 %	19 % (10,4; 28,0)ⁱ
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	96/154	62 %	76/158	48 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	42/76	55 %	17/69	25 %	
Endoskopische Verbesserung^d	105	46 %	60	26 %	19 % (11,0; 27,7)^j
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	77/154	50 %	48/158	30 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	28/76	37 %	12/69	17 %	
Anhaltende klinische Remission in Woche 52 der Patienten-Subgruppe in Remission in Woche 10^e	41/79	52 %	22/75	29 %	24 % (9,1; 38,6)^k
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	37/64	58 %	19/58	33 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	4/15	27 %	3/17	18 %	
Kortikosteroidfreie klinische Remission^f	73	32 %	38	17 %	15 % (7,8; 22,6)^j
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	55/154	36 %	31/158	20 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	18/76	24 %	7/69	10 %	
Mukosale Heilung^g	68	30 %	32	14 %	16 % (8,2; 22,9)^j
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	51/154	33 %	28/158	18 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	17/76	22 %	4/69	6 %	

	Ozanimod 0,92 mg (N = 230)		Placebo (N = 227)		Behandlungs- unterschied % ^a (95 % KI)
	n	%	n	%	
Dauerhafte klinische Remission^b	41	18 %	22	10 %	8 % (2,8; 13,6)^l
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	37/154	24 %	19/158	12 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	4/76	5 %	3/69	4 %	

KI = Konfidenzintervall; TNF = Tumornekrosefaktor.

^a Behandlungsunterschied (angepasst an Stratifizierungsfaktoren klinische Remission und gleichzeitiger Anwendung von Kortikosteroiden in Woche 10).

^b Klinische Remission ist definiert als: RBS = 0, SFS ≤ 1 (und eine Abnahme von ≥ 1 Punkt SFS im Vergleich zum Ausgangswert), und endoskopischer Subscore ≤ 1 ohne Fragilität.

^c Klinisches Ansprechen ist definiert als Abnahme im 9-Punkt-Mayo-Score von ≥ 2 Punkten und ≥ 35 % im Vergleich zum Ausgangswert, und Abnahme im RBS von ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Ausgangswert oder ein absoluter RBS von ≤ 1.

^d Endoskopische Verbesserung ist definiert als ein endoskopischer Mayo-Subscore von ≤ 1 ohne Fragilität.

^e Anhaltende klinische Remission ist definiert als klinische Remission in Woche 52 in der Untergruppe der Patienten in klinischer Remission in Woche 10.

^f Kortikosteroidfreie Remission ist definiert als klinische Remission in Woche 52 während Kortikosteroide ≥ 12 Wochen abgesetzt waren.

^g Mukosale Heilung ist definiert als sowohl endoskopischer Mayo-Subscore von ≤ 1 ohne Fragilität als auch histologische Remission (Geboes-Index-Score < 2,0 angezeigt durch keine Neutrophilen in den Epithelkrypten oder der Lamina propria, keinen Anstieg der Eosinophilen, keine Kryptenzerstörung und keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsinfiltrate).

^h Dauerhafte klinische Remission ist definiert als klinische Remission in Woche 10 und Woche 52 bei allen Patienten, die an der Erhaltungsphase teilnahmen.

ⁱ p < 0,0001.

^j p < 0,001.

^k p = 0,0025.

^l p = 0,0030.

Kortikosteroidfreie mukosale Heilung und kortikosteroidfreie symptomatische Remission

Ein signifikant größerer Anteil der kontinuierlich mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten im Vergleich zu den auf Placebo re-randomisierten Patienten erreichte in Woche 52 eine (über mindestens 12 Wochen) kortikosteroidfreie symptomatische Remission (42,2 % Ozanimod gegenüber 30,4 % Placebo) und eine (über mindestens 12 Wochen) kortikosteroidfreie endoskopische Verbesserung (40,0 % Ozanimod gegenüber 23,3 % Placebo).

Histologische Remission in Woche 10 und 52

Die histologische Remission (definiert durch einen Geboes-Index-Score < 2,0) wurde in Woche 10 von TRUENORTH-I und in Woche 52 von TRUENORTH-M beurteilt. In Woche 10 erreichte ein signifikant größerer Anteil der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten eine histologische Remission (18 %) im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten (7 %). In Woche 52 wurde die Aufrechterhaltung dieses Effekts bei einem signifikant größeren Anteil von Patienten in histologischer Remission bei mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten (34 %) im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (16 %) beobachtet.

Langfristige Daten

Patienten, die am Ende der Induktionsphase kein klinisches Ansprechen erreichten, in der Erhaltungsphase das Ansprechen verloren oder die TRUENORTH-Studie regulär beendeten, konnten an einer Open-Label-Erweiterungsstudie (OLE) teilnehmen und erhielten Ozanimod 0,92 mg. Bei den Patienten, die an der OLE teilnahmen, blieben die klinische Remission, das klinische Ansprechen, die endoskopische Verbesserung und die symptomatische Remission im Allgemeinen über Woche 142 erhalten. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei Patienten mit CU (mit einer mittleren Behandlungsdauer von 22 Monaten) in dieser Erweiterungsstudie festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ozanimod eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei MS und CU gewährt (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ozanimod unterliegt beim Menschen einer umfangreichen Metabolisierung und wird zu einer Reihe von zirkulierenden aktiven Metaboliten abgebaut, unter anderem zu den zwei aktiven Hauptmetaboliten CC112273 und CC1084037 mit ähnlicher Aktivität und Selektivität für S1P₁ und S1P₅ wie die Muttersubstanz. Die maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) und die Fläche unter der Kurve (AUC) für Ozanimod, CC112273 und CC1084037 stiegen über den Ozanimod-Dosisbereich von 0,46 mg bis 0,92 mg dosisproportional an (das 0,5- bis 1-Fache der empfohlenen Dosis). Nach Mehrfachgabe entfallen von den etwa 94 % des insgesamt zirkulierenden Wirkstoffs 6 % auf Ozanimod und 73 % auf CC112273 und 15 % auf CC1084037. Bei einer Dosis von 0,92 mg oral einmal täglich bei RRMS betragen das geometrische Mittel [Variationskoeffizient (CV %)] von C_{\max} und AUC_{0-24h} im Steady-State 231,6 pg/ml (37,2 %) bzw. 4.223 pg*h/ml (37,7 %) für Ozanimod und 6.378 pg/ml (48,4 %) bzw. 13.2861 pg*h/ml (45,6 %) für CC112273. Die C_{\max} und AUC_{0-24h} von CC1084037 betragen etwa 20 % der C_{\max} und AUC_{0-24h} von CC112273. Die Faktoren, die CC112273 beeinflussen, gelten auch für CC1084037, da es sich um ineinander umwandelbare Metaboliten handelt. Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass es keine bedeutenden Unterschiede in diesen pharmakokinetischen Parametern bei Patienten mit schubförmiger MS oder CU gab.

Resorption

Die T_{\max} von Ozanimod beträgt etwa 6–8 Stunden. Die T_{\max} von CC112273 beträgt ungefähr 10 Stunden.

Die Einnahme von Ozanimod zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ozanimod (C_{\max} und AUC). Daher kann Ozanimod unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Das mittlere (CV %) scheinbare Verteilungsvolumen von Ozanimod (V_z/F) lag bei 5590 l (27 %), was auf eine umfangreiche Verteilung in Geweben hindeutet. Die Bindung von Ozanimod an menschliche Plasmaproteine beträgt etwa 98,2 %. Die Bindung von CC112273 und CC1084037 an menschliche Plasmaproteine beträgt ungefähr 99,8 % bzw. 99,3 %.

Biotransformation

Ozanimod wird über unterschiedliche Biotransformationspfade, darunter die Aldehyddehydrogenase und die Alkoholdehydrogenase (ALDH/ADH), die Cytochrom-P450-(CYP)-Isoformen 3A4 und 1A1, und die mikrobielle Darmflora, weitgehend abgebaut, und der Gesamtstoffwechsel wird nicht durch ein einzelnes Enzymsystem bestimmt. Nach mehrmaliger Gabe liegen die AUCs der zwei aktiven Hauptmetaboliten CC112273 und CC1084037 um das 13- bzw. 2,5-Fache über der AUC von Ozanimod. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass die Monoaminoxidase B (MAO-B) für die Bildung von CC112273 (über den kleinen aktiven Zwischenmetaboliten RP101075) verantwortlich ist, während CYP2C8 und die Oxidoreduktasen an der Metabolisierung von CC112273 beteiligt sind. CC1084037 wird direkt aus CC112273 gebildet und unterliegt einer reversiblen Metabolisierung zu CC112273. Die Interkonvertierung dieser 2 aktiven Metaboliten wird durch Carbonylreduktasen (CBR), die Alkoholdehydrogenase (ADH) 1C1/1C2 und/oder durch 3 β - und 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase (HSD) vermittelt.

Elimination

Die mittlere (CV %) scheinbare orale Clearance von Ozanimod betrug ungefähr 192 l/h (37 %). Die mittlere (CV %) Plasma-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Ozanimod lag bei ungefähr 21 Stunden (15 %). Ozanimod erreichte seinen Steady-State innerhalb von 7 Tagen; die geschätzte Akkumulationsrate nach mehrmaliger oraler Gabe von 0,92 mg einmal täglich lag bei etwa 2.

Die auf einem Modell basierende mittlere (CV %) effektive Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von CC112273 betrug bei Patienten mit RMS etwa 11 Tage (104 %), bei einer mittleren (CV %) Zeitdauer bis zum Steady-State von ungefähr 45 Tagen (45 %) und einer Akkumulationsrate von etwa 16 (101 %), was darauf hindeutet, dass CC112273 gegenüber Ozanimod vorherrscht. Die Plasmaspiegel von CC112273 und seinem direkten interkonvertierenden Metabolit CC1084037 nahmen in der terminalen Phase parallel ab und ergaben eine ähnliche $t_{1/2}$ für beide Metaboliten. Es wird erwartet, dass das Erreichen des Steady-State und die Akkumulationsrate von CC1084037 der von CC112273 ähnlich sein werden. Nach einer oralen Einzeldosis von 0,92 mg [14C]-Ozanimod wurden etwa 26 % der Radioaktivität im Urin und 37 % in den Fäzes wiedergefunden, vorwiegend in Form von inaktiven Metaboliten. Die Konzentrationen von Ozanimod, CC112273 und CC1084037 im Urin waren vernachlässigbar gering und deuteten darauf hin, dass die renale Clearance kein wichtiger Ausscheidungsweg von Ozanimod, CC112273 und CC1084037 ist.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

In einer klinischen Prüfung speziell zur Nierenfunktionseinschränkung war bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (n = 8) nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 0,23 mg Ozanimod die Bioverfügbarkeit (AUC_{last}) von Ozanimod und CC112273 um ungefähr 27 % höher bzw. um 23 % niedriger als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (n = 8). Ausgehend von dieser Prüfung hatte eine Nierenfunktionseinschränkung keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ozanimod oder CC112273. Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

In Einzeldosis- und Mehrfachdosisstudien bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung gab es keine bedeutsamen Auswirkungen einer leichten oder mäßigen chronischen Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse A oder B) auf die Pharmakokinetik von Ozanimod oder des Hauptmetaboliten CC112273 an Tag 1, Tag 5 oder Tag 8 der Anwendung. Nach der Dosissteigerung in der zweiten Studie führte die Anwendung von 0,92 mg Ozanimod bei Patienten mit leichter oder mäßiger chronischer Leberfunktionseinschränkung zu einem Anstieg der mittleren ungebundenen AUC_{0-last} von CC112273 und CC1084037 (gemessen bis zu 64 Tage nach der Anwendung) von 99,64 % bis 129,74 % im Vergleich zu gesunden Probanden. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger chronischer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse A oder B) wird empfohlen, das 7-tägige Dosissteigerungsschema zu absolvieren und anschließend 0,92 mg einmal jeden zweiten Tag einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Ozanimod wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung nicht beurteilt. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung (Child-Pugh-Klasse C) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass die Bioverfügbarkeit im Steady-State (AUC) von CC112273 bei Patienten über 65 Jahren etwa 3-4 % höher war als bei Patienten im Alter von 45-65 Jahren und 27 % höher als bei erwachsenen Patienten unter 45 Jahren. Es gibt keinen signifikanten Unterschied in der Pharmakokinetik bei älteren Patienten.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Ozanimod bei Kindern oder Jugendlichen (< 18 Jahre) liegen keine Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxikologie bei wiederholter Verabreichung an Mäusen (bis zu 4 Wochen), Ratten (bis zu 26 Wochen) und Affen (bis zu 39 Wochen) wirkte sich Ozanimod deutlich auf das Lymphsystem aus (Lymphopenie, lymphoide Atrophie und verminderte Antikörperantwort) und erhöhte die Lungengewichte und die Inzidenz von mononukleären alveolären Infiltraten, was mit seiner primären Aktivität an S1P₁-Rezeptoren übereinstimmt (siehe Abschnitt 5.1). In Studien zur chronischen Toxizität waren bei den NOAELs (no observed adverse effect levels) die systemischen Expositionen gegenüber den überproportional aktiven und persistenten Hauptmetaboliten CC112273 und CC1084037 (siehe Abschnitt 5.2) und sogar gegenüber dem humantherapeutischen Gesamtwirkstoff (Ozanimod in Kombination mit den genannten Metaboliten) geringer als bei Patienten mit der maximalen humantherapeutischen Dosis von 0,92 mg Ozanimod erwartet wurde.

Genotoxizität und Karzinogenität

Ozanimod und seine aktiven humanen Hauptmetaboliten zeigten weder *in vitro* noch *in vivo* ein genotoxisches Potenzial.

Ozanimod wurde im 6-monatigen Tg.rasH2-Maus-Bioassay und in einem 2-jährigen Ratten-Bioassay auf Karzinogenität untersucht. Im 2-jährigen Ratten-Bioassay traten unter keiner der Ozanimod-Dosen behandlungsbedingte Tumore auf. Allerdings betrug die Exposition gegenüber den Metaboliten in der höchsten getesteten Dosis gegenüber CC112273 62 % der Exposition des Menschen nach der maximalen klinischen Dosis von 0,92 mg Ozanimod und die Exposition gegenüber CC1084037 betrug 18 % der Exposition des Menschen.

In der 6-monatigen Tg.rasH2-Maus-Studie kam es zu einer statistisch signifikanten und dosisabhängigen Zunahme von Hämangiosarkomen. Unter der niedrigen Dosis (8 mg/kg/Tag) war die Inzidenz von Hämangiosarkomen bei den männlichen Tieren statistisch signifikant erhöht, und ebenso unter der mittleren und hohen Dosierung (25 mg/kg/Tag bzw. 80 mg/kg/Tag) sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Tieren, verglichen mit den mitgeführten Kontrollen. Im Unterschied zu Ratten und Menschen führt der S1P₁-Rezeptor-Agonismus bei der Maus zu einer anhaltenden Bildung des Plazenta-Wachstumsfaktors 2 (PLGF2) und folglich zu persistierender vaskulärer Endothelzellmitose, die möglicherweise zu speziesspezifischen Hämangiosarkomen bei S1P₁-Agonisten führt. S1P₁-Rezeptor-Agonismus-bezogene Hämangiosarkome bei Mäusen sind daher möglicherweise speziesspezifisch und nicht geeignet zur Vorhersage für ein Risiko beim Menschen. In der Tg.rasH2-Maus-Studie wurden nach keiner Dosis andere behandlungsbedingte Tumore festgestellt. In der niedrigsten getesteten Dosis betrug die Exposition der Tg.rasH2-Mäuse gegenüber den beiden beim Menschen unverhältnismäßig aktiven Hauptmetaboliten für CC112273 das 2,95-Fache und für CC1084037 das 1,4-Fache der menschlichen Exposition bei der maximalen klinischen Dosis von 0,92 mg Ozanimod.

Reproduktionstoxizität

Ozanimod hatte keinen Einfluss auf die männliche und weibliche Fertilität bis zum ungefähr 150-Fachen der systemischen Exposition gegenüber dem Gesamtwirkstoff (kombiniertes Ozanimod und die Metaboliten CC112273 und CC1084037) bei der maximalen humantherapeutischen Dosis von 0,92 mg Ozanimod.

Die embryofötale Entwicklung wurde durch die maternale Behandlung mit Ozanimod mit geringen (Ratten) oder keinen (Kaninchen) Sicherheitsmargen nachteilig beeinflusst, basierend auf dem Vergleich der systemischen Exposition gegenüber dem Gesamtwirkstoff, was zu Embryoletalität und Teratogenität führte (generalisierte Ödeme/Anasarka und Hodenfehlstellungen bei Ratten, Fehlstellungen der kaudalen Wirbel und Fehlbildungen der großen Gefäße bei Kaninchen). Die vaskulären Befunde bei Ratten und Kaninchen stimmen mit der erwarteten S1P₁-Pharmakologie überein.

Die prä- und postnatale Entwicklung wurde durch die Anwendung von Ozanimod bis zum 5,6-Fachen der systemischen Exposition gegenüber dem Gesamtwirkstoff bei der maximalen humantherapeutischen Dosis von 0,92 mg Ozanimod nicht beeinträchtigt. Ozanimod und seine Metaboliten traten in der Milch von Ratten auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle

Zeposia 0,23 mg und 0,46 mg
Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Zeposia 0,92 mg
Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Drucktinte

Schellack (E904)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglycol (E1520)
Ammoniaklösung, konzentriert (E527)
Kaliumhydroxid (E525)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyvinylchlorid (PVC)/ Polychlortrifluorethylen (PCTFE) // Aluminiumfolienblister.

Starterpackung: Zeposia 0,23 mg und 0,46 mg

Packung mit 7 Hartkapseln (4 x 0,23 mg, 3 x 0,46 mg)

Packung zur Erhaltungstherapie: Zeposia 0,92 mg

Packungen mit 28 oder 98 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Starterpackung - Zeposia 0,23 mg / 0,46 mg Hartkapseln

EU/1/20/1442/001 (Packung mit 7 Hartkapseln)

Packung zur Erhaltungstherapie - Zeposia 0,92 mg Hartkapseln

EU/1/20/1442/002 (Packung mit 28 Hartkapseln)

EU/1/20/1442/003 (Packung mit 98 Hartkapseln)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Mai 2020

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- Nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- Jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung von Zeposia in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verbreitungsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Schulungsprogramms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der MAH hat sicherzustellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Zeposia vertrieben wird, allen Ärzten, die beabsichtigen Zeposia zu verordnen, ein Informationspaket für Ärzte zur Verfügung gestellt wird, das Folgendes enthält:

- Informationen darüber, wo sie die neueste Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels finden;
- Checkliste für Ärzte
- Leitfaden für Patienten/Betreuer;
- Schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte.

Checkliste für Ärzte

Die Checkliste für Ärzte muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Dosissteigerung bei Behandlungsbeginn
 - Behandlungsbeginn mit einer Dosis von 0,23 mg einmal täglich an den Tagen 1-4, danach Erhöhung der Dosis auf 0,46 mg einmal täglich an den Tagen 5- 7. Im Anschluss an die 7-tägige Dosissteigerung beträgt die Dosis 0,92 mg einmal täglich, beginnend mit Tag 8.
 - Bei Patienten mit leichter oder mäßiger chronischer Leberfunktionsseinschränkung (Child-Pugh-Klasse A und B) wird empfohlen, das 7-tägige Dosissteigerungsschema zu absolvieren und anschließend 0,92 mg einmal jeden zweiten Tag einzunehmen
- Wiederaufnahme der Therapie nach einer Behandlungsunterbrechung
 - Das gleiche Dosissteigerungsschema wie oben wird empfohlen, wenn die Therapie unterbrochen wird für:
 - 1 Tag oder mehrere Tage in den ersten 14 Tagen der Behandlung.
 - mehr als 7 Tage in Folge zwischen Tag 15 und Tag 28 der Behandlung.
 - mehr als 14 Tage in Folge nach Tag 28 der Behandlung.
- Wenn die Behandlungsunterbrechung von kürzerer Dauer ist als die oben genannte, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortgesetzt werden.
- Überwachungsanforderungen zu Beginn der Behandlung:
 - Vor Erstgabe
 - Durchführung eines Baseline-EKG vor der Erstgabe von Zeposia;
 - Kontrolle aktueller (innerhalb der letzten 6 Monate) Leberwerte (Leberfunktionstests für Transaminase(n)- und Bilirubinwerte);
 - Kontrolle des aktuellen (innerhalb der letzten 6 Monate oder nach Abbruch einer früheren Therapie) großen Blutbilds, einschließlich Lymphozytenwerten;
 - Veranlassung einer augenärztlichen Untersuchung bei Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis oder einer anamnestisch bekannten Netzhauterkrankung vor Beginn einer Zeposia-Behandlung;
 - Vor Beginn der Behandlung mit Zeposia muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein als negativ bestätigter Schwangerschaftstest vorliegen.
 - Bis 6 Stunden nach der Erstgabe bei Patienten, die nach Einnahme der ersten Dosis beobachtet werden müssen
 - Bei Patienten mit bestimmten vorbestehenden Herzerkrankungen (Ruheherzfrequenz von < 55 Schlägen pro Minute, AV-Block 2. Grades [Mobitz Typ I] oder einer Vorgeschichte mit Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz)
 - Überwachung des Patienten für 6 Stunden nach Erstgabe von Zeposia auf Anzeichen und Symptome einer symptomatischen Bradykardie, einschließlich der stündlichen Messung von Herzfrequenz und Blutdruck;
 - Durchführung eines EKG vor Beginn und nach Ablauf der 6-stündigen Überwachung.
 - Eine Verlängerung der Überwachung kann in folgenden Situationen erforderlich sein, wenn 6 Stunden nach Gabe der Dosis Folgendes zutrifft:
 - Herzfrequenz unter 45 Schläge pro Minute;
 - Herzfrequenz auf dem niedrigsten Wert nach Dosisgabe, was darauf hindeutet, dass die maximale Herzfrequenzabnahme möglicherweise erst noch bevorsteht;

- Anhaltspunkte für einen neu aufgetretenen AV-Block zweiten oder höheren Grades beim EKG 6 Stunden nach der Dosis;
- QTc-Intervall ≥ 500 ms
- Bei der Einleitung einer Zeposia-Behandlung bei Patienten mit:
 - Vorgeschichte mit Herzstillstand, zerebrovaskulärer Erkrankung, nicht eingestellter Hypertonie oder schwerer unbehandelter Schlafapnoe, Vorgeschichte mit rezidivierender Synkope oder symptomatischer Bradykardie;
 - Vorbestehender signifikanter Verlängerung des QT-Intervalls (QTc größer als 500 ms) oder anderer Risiken für eine QT-Verlängerung und Behandlung mit anderen Arzneimitteln außer Betablockern und Calciumkanalblocker, die zu einer Verstärkung der Bradykardie beitragen könnten;
 - Derzeitiger Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol);

Vor der Einleitung der Behandlung mit Zeposia sollte ein Kardiologe konsultiert werden, um festzustellen, ob Zeposia sicher eingeleitet werden kann, sowie um die optimale Überwachungsstrategie festzulegen.
- Der Beginn einer Zeposia-Behandlung bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, welche bekanntlich zu einer Abnahme der Herzfrequenz führen, hat mit Vorsicht zu erfolgen.
- Zeposia ist kontraindiziert bei Patienten mit:
 - Immunschwäche mit daraus resultierender Anfälligkeit für systemische opportunistische Infektionen;
 - Schweren aktiven Infektionen, aktiven chronischen Infektionen wie Hepatitis und Tuberkulose;
 - Aktiven malignen Erkrankungen;
 - Schweren Leberfunktionseinschränkungen (Child-Pugh-Klasse C);
 - Myokardinfarkt (MI), instabiler Angina pectoris, Schlaganfall, transitorischer ischämischer Attacke (TIA), dekompensierter Herzinsuffizienz mit erforderlicher stationärer Behandlung oder Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV in den vorangegangenen 6 Monaten;
 - Anamnestisch bekanntem oder aktuell vorliegendem AV-Block 2. Grades, Typ II, oder AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndrom, es sei denn, der Patient trägt einen funktionierenden Herzschrittmacher;
 - Während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden;
 - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Zeposia reduziert die periphere Lymphozytenzahl im Blut. Vor Behandlungsbeginn (innerhalb der letzten 6 Monate oder nach Absetzen der vorherigen Therapie) und regelmäßig während der Behandlung mit Zeposia sollte bei allen Patienten das große Blutbild (CBC) kontrolliert werden. Bei einer bestätigten Lymphozytenzahl von $< 0,2 \times 10^9/l$ sollte die Behandlung unterbrochen werden. Die Wiederaufnahme von Zeposia kann in Betracht gezogen werden, sobald der Wert $> 0,5 \times 10^9/l$ erreicht.
- Zeposia hat eine immunsuppressive Wirkung, die bei Patienten ein Infektionsrisiko begünstigt, einschließlich opportunistischer Infektionen, und das Risiko für das Auftreten maligner Erkrankungen, auch der Haut, erhöhen kann. Die Patienten sollten sorgfältig überwacht werden, insbesondere diejenigen mit Begleiterkrankungen oder bekannten Risikofaktoren, wie einer vorherigen immunsuppressiven Therapie. Wenn ein solches Risiko vermutet wird, sollte im jeweiligen Einzelfall die Beendigung der Therapie in Erwägung gezogen werden.
 - Der Behandlungsbeginn bei Patienten mit einer schweren aktiven Infektion ist bis zum Abklingen der Infektion zu verschieben. Die Unterbrechung der Behandlung während schwerwiegender Infektionen sollte in Erwägung gezogen werden. Eine gleichzeitige Anwendung antineoplastischer, immunmodulatorischer oder nicht-kortikosteroidhaltiger immunsuppressiver Therapien sollte nicht erfolgen, da ein Risiko von additiven Effekten auf das Immunsystem besteht.
 - Überwachung auf Basalzellkarzinome und andere kutane Neoplasien wird empfohlen. Patienten sind vor ungeschützter Exposition gegenüber Sonnenstrahlung zu warnen. Patienten dürfen keine gleichzeitige Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.

- Die Patienten sind anzuweisen, Anzeichen und Symptome von Infektionen während und bis zu 3 Monate nach Absetzen der Behandlung mit Zeposia umgehend ihrem Arzt zu melden.
 - Bei Patienten, die während oder innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen der Behandlung mit Zeposia Symptome einer Infektion aufweisen, ist umgehend eine diagnostische Beurteilung durchzuführen.
 - Die verordnenden Ärzte sollten auf klinische Symptome, einschließlich unerwartete neurologische oder psychiatrische Symptome, oder MRT-Befunde achten, die auf eine PML hindeuten können. Besteht ein Verdacht auf PML, sollte eine vollständige körperliche und neurologische Untersuchung (einschließlich der Möglichkeit einer MRT-Untersuchung) durchgeführt werden und die Behandlung mit Zeposia sollte solange unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen ist. Wenn die PML bestätigt wird, sollte die Behandlung mit Zeposia abgebrochen werden.
 - Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen ist während der Zeposia-Therapie und für 3 Monate danach zu vermeiden. Bei Patienten ohne eine ärztlich bestätigte anamnestiche Windpockenerkrankung oder ohne Dokumentation einer vollständigen Varizellen-Impfung sollte der Antikörperstatus bezüglich des Varicella-zoster-Virus (VZV) überprüft werden. Bei negativem Befund wird eine VZV-Impfung mindestens 1 Monat vor Beginn der Behandlung mit Zeposia empfohlen.
- Zeposia ist kontraindiziert während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die keine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.
 - Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit Zeposia ein negativ bestätigter Schwangerschaftstest vorliegen. Der Schwangerschaftstest muss in geeigneten Abständen wiederholt werden.
 - Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Behandlungsbeginn über die Risiken von Zeposia für den Fötus informiert werden, unterstützt durch die schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte.
 - Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Zeposia und für mindestens 3 Monate nach Absetzen von Zeposia eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.
 - Zeposia sollte 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.
 - Frauen dürfen während der Behandlung nicht schwanger werden. Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss Zeposia abgesetzt werden. Es sollte eine medizinische Beratung hinsichtlich des Risikos für schädliche Wirkungen auf den Fetus durch die Zeposia-Behandlung erfolgen und es sollten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden.
 - Es besteht die Möglichkeit einer Rückkehr der Krankheitsaktivität, wenn die Behandlung mit Zeposia wegen Schwangerschaft oder wegen Planung einer Schwangerschaft abgebrochen wird.
- Die Leberfunktion (Transaminase(n)- und Bilirubinwerte) sollte in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 während der Therapie mit Zeposia und danach regelmäßig überwacht werden.
- Der Blutdruck sollte während der Behandlung mit Zeposia in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.
- Patienten, die sich mit den Augensymptomen eines Makulaödems vorstellen, sollten untersucht werden und wenn sich das Makulaödem bestätigt, ist die Behandlung mit Ozanimod abzubrechen. Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis oder anamnestiche bekannter Netzhauterkrankung sollten sich vor Beginn der Ozanimod-Behandlung einer augenärztlichen Untersuchung unterziehen und während der Therapie Kontrolluntersuchungen haben.
- Verordnende Ärzte sollten den Patienten/Betreuern einen Leitfaden für Patienten/Betreuer und eine schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte zur Verfügung stellen.

Leitfaden für Patienten/Betreuer

Der Leitfaden für Patienten/Betreuer muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Was Zeposia ist und wie es wirkt;
- Was Multiple Sklerose ist;
- Was Colitis ulcerosa ist;

- Patienten sollten die Packungsbeilage vor Behandlungsbeginn sorgfältig durchlesen und diese aufheben, um sie gegebenenfalls nochmals während der Behandlung lesen zu können;
- Wichtigkeit der Meldung von Nebenwirkungen;
- Patienten sollten ein Baseline-EKG vor der Erstgabe von Zeposia erhalten.
- Zeposia darf nicht angewendet werden, bei Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Herzinfarkt hatten, an Angina pectoris litten, einen Schlaganfall oder einen „Mini-Schlaganfall“ (transitorische ischämische Attacke) oder bestimmte Arten einer schweren Herzinsuffizienz hatten oder wenn sie bestimmte Herzrhythmusstörungen mit unregelmäßigem oder abnormalem Herzschlag (Arrhythmien) haben - Der Arzt wird das Herz vor Beginn der Behandlung untersuchen. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln geboten, welche die Herzfrequenz herabsetzen. Die Patienten müssen deshalb jeden behandelnden Arzt darüber informieren, dass sie mit Zeposia behandelt werden;
- Bei Patienten mit bestimmten Herzerkrankungen sollte die Herzfrequenz nach der Erstgabe von Zeposia für 6 Stunden oder länger überwacht werden, einschließlich stündlicher Messungen von Puls und Blutdruck. Zudem sollte ein EKG vor und nach der 6-stündigen Überwachungsperiode durchgeführt werden.
- Patienten sollten umgehend Symptome melden, die nach der Erstgabe von Zeposia auftreten und auf eine niedrige Herzfrequenz hinweisen (z. B. Benommenheit, Schwindel, Übelkeit oder Herzklopfen);
- Patienten sollten ihren verordnenden Arzt im Falle einer Unterbrechung der Behandlung informieren, da das anfängliche Dosissteigerungsschema je nach Dauer der Unterbrechung und Zeit seit Beginn der Behandlung mit Zeposia möglicherweise wiederholt werden muss;
- Patienten sollen ihren Ärzten alle unerwarteten neurologischen und/oder psychiatrischen Symptome/Anzeichen (wie z. B. plötzlich einsetzende starke Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfälle, fortschreitende Schwäche, Schwerfälligkeit und Sehstörungen) oder ein rasches Nachlassen neurologischer Funktionen melden;
- Es wird empfohlen, die Patienten 1 Monat vor Beginn der Zeposia-Behandlung gegen *Varicella zoster* (Windpocken) zu impfen, wenn der Patient keinen Impfschutz hat und einen Schutz gegen das Virus wünscht;
- Anzeichen und Symptome von Infektionen, die während und bis zu 3 Monate nach Absetzen der Behandlung mit Zeposia unverzüglich dem verordnenden Arzt gemeldet werden sollten;
- Jegliche Anzeichen einer Verschlechterung der Sehfähigkeit während und bis zu 3 Monate nach Absetzen der Behandlung mit Zeposia sind unverzüglich dem verordnenden Arzt zu melden;
- Zeposia darf während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter:
 - Sind über die schwerwiegenden Risiken für den Fötus zu informieren;
 - Müssen einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen, bevor Sie mit der Zeposia-Behandlung beginnen. Die Schwangerschaftstests müssen in geeigneten Abständen wiederholt werden;
 - Müssen darüber informiert werden, dass während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach Absetzen von Zeposia eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung angewendet werden muss;
 - Müssen darüber informiert werden, dass die Möglichkeit einer Rückkehr der Krankheitsaktivität besteht, wenn die Behandlung mit Zeposia wegen Schwangerschaft oder wegen Planung einer Schwangerschaft abgebrochen wird;
 - Müssen jede (geplante oder ungeplante) Schwangerschaft während und bis zu 3 Monate nach Absetzen der Behandlung mit Zeposia unverzüglich dem verordnenden Arzt melden. Bei Bedarf sollten Ultraschalluntersuchungen angeboten werden.
- Vor Beginn der Behandlung sollte ein Leberfunktionstest durchgeführt werden. Die Überwachung der Leberfunktion sollte während der Zeposia-Therapie in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 erfolgen und danach in regelmäßigen Abständen. Patienten sollten sofort ihren Arzt informieren, wenn sie eine Gelbfärbung ihrer Haut oder des Weißen im Auge, ungewöhnlich dunklen Urin, Schmerzen in der rechten Magengegend (Bauchschmerzen), Müdigkeit, Appetitlosigkeit oder unerklärte Übelkeit und Erbrechen feststellen, da dies Anzeichen einer Leberschädigung sein können;

- Der Blutdruck sollte während der Behandlung mit Zeposia in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden;
- Zeposia kann das Hautkrebsrisiko erhöhen. Die Patienten sollten ihre Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Licht (ultraviolettes Licht) begrenzen, indem sie schützende Kleidung tragen und regelmäßig Sonnenschutzmittel (mit hohem Lichtschutzfaktor) auftragen.

Schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte

Die schwangerschaftsspezifische Patientenerinnerungskarte (für gebärfähige Frauen) muss die folgenden Kernaussagen enthalten:

- Zeposia ist während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert;
- Ärzte werden vor Behandlungsbeginn eine Beratung in Bezug auf das teratogene Risiko von Zeposia und die erforderlichen Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos anbieten und die Beratung danach in regelmäßigen Abständen auffrischen.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Einnahme von Zeposia und für 3 Monate nach Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden;
- Vor Behandlungsbeginn muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt und dessen negatives Ergebnis durch den verordnenden Arzt bestätigt werden. Der Schwangerschaftstest muss in geeigneten Abständen wiederholt werden;
- Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss Ozanimod abgesetzt werden. Es sollte eine medizinische Beratung hinsichtlich des Risikos für schädliche Wirkungen auf den Fetus durch die Zeposia-Behandlung erfolgen und es sollten Ultraschalluntersuchungen durchgeführt werden.
- Zeposia sollte 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.
- Es besteht die Möglichkeit einer Rückkehr der Krankheitsaktivität, wenn die Behandlung mit Zeposia wegen Schwangerschaft oder wegen Planung einer Schwangerschaft abgebrochen wird.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

STARTERPACKUNG FÜR 1 WOCHEN BEHANDLUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zeposia 0,23 mg Hartkapseln
Zeposia 0,46 mg Hartkapseln
Ozanimod

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,23 mg Hartkapsel enthält 0,23 mg Ozanimod (als Hydrochlorid).
Jede 0,46 mg Hartkapsel enthält 0,46 mg Ozanimod (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

Starterpackung

Jede Packung mit 7 Hartkapseln für einen 1-wöchigen Behandlungsplan enthält:

4 Hartkapseln zu 0,23 mg

3 Hartkapseln zu 0,46 mg

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Woche 1

Tag 1–Tag 7

Die Tagesdosis ist der Wallekarte zu entnehmen.

QR-Code einfügen

www.zeposia-eu-pil.com

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1442/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Zeposia 0,23 mg
Zeposia 0,46 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR DIE STARTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zeposia 0,23 mg Hartkapseln
Zeposia 0,46 mg Hartkapseln
Ozanimod

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bristol-Myers Squibb

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zeposia 0,92 mg Hartkapseln
Ozanimod

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 0,92 mg Hartkapsel enthält 0,92 mg Ozanimod (als Hydrochlorid).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

28 Hartkapseln
98 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

QR-Code einfügen
www.zeposia-eu-pil.com

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1442/002 (Packungen mit 28 Hartkapseln)
EU/1/20/1442/003 (Packungen mit 98 Hartkapseln)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Zeposia 0,92 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zeposia 0,92 mg Hartkapseln
Ozanimod

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bristol-Myers Squibb

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Zeposia 0,23 mg Hartkapseln

Zeposia 0,46 mg Hartkapseln

Zeposia 0,92 mg Hartkapseln

Ozanimod

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zeposia und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zeposia beachten?
3. Wie ist Zeposia einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zeposia aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zeposia und wofür wird es angewendet?

Zeposia enthält den Wirkstoff Ozanimod, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die die Anzahl der weißen Blutkörperchen (Lymphozyten), die frei im Körper zirkulieren, reduzieren können.

Zeposia wird bei folgenden Erkrankungen angewendet:

- Multiple Sklerose
- Colitis ulcerosa

Multiple Sklerose

Zeposia wird bei erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung angewendet.

- Multiple Sklerose (MS) ist eine Krankheit, bei der das Immunsystem (die Abwehrkräfte des Körpers, einschließlich der weißen Blutkörperchen) fälschlicherweise die Schutzhülle der Nerven im Gehirn und Rückenmark angreift. Dies verhindert, dass die Nerven richtig funktionieren und kann zu Symptomen wie Taubheitsgefühl, Gehstörungen sowie Seh- und Gleichgewichtsstörungen führen.
- Bei der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose werden die Angriffe auf die Nervenzellen von Erholungsphasen abgelöst. Während der Erholungsphasen können die Symptome verschwinden, während manche Probleme bestehen bleiben können.

Zeposia schützt vor Angriffen auf die Nerven, indem es bestimmte weiße Blutkörperchen daran hindert, ins Gehirn und Rückenmark zu gelangen, wo sie Entzündungen und Schädigungen der Schutzhülle der Nerven verursachen können.

Colitis ulcerosa

Zeposia wird bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa angewendet.

- Colitis ulcerosa ist eine entzündliche Erkrankung des Darms. Wenn Sie Colitis ulcerosa haben, werden Sie zunächst andere Arzneimittel erhalten. Wenn Sie auf diese Arzneimittel nicht gut genug ansprechen oder sie nicht vertragen, erhalten Sie Zeposia, um die Anzeichen und Symptome Ihrer Erkrankung möglicherweise zu verringern.

Zeposia hilft, die Entzündung bei Colitis ulcerosa zu verringern, indem es bestimmte weiße Blutkörperchen daran hindert, die Darmschleimhaut zu erreichen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Zeposia beachten?

Zeposia darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie allergisch gegen Ozanimod oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Ihr Arzt Ihnen gesagt hat, dass Sie ein stark geschwächtes Immunsystem haben;
- wenn Sie in den letzten 6 Monaten einen Herzinfarkt hatten, an Angina pectoris litten, einen Schlaganfall oder einen „Mini-Schlaganfall“ (transitorische ischämische Attacke) oder bestimmte Arten einer schweren Herzschwäche hatten;
- wenn Sie bestimmte Herzrhythmusstörungen mit unregelmäßigem oder anormalem Herzschlag (Arrhythmien) haben - Ihr Arzt wird Ihr Herz vor Beginn der Behandlung untersuchen;
- wenn Sie an einer schweren Infektion wie Hepatitis oder Tuberkulose leiden;
- wenn Sie an Krebs leiden;
- wenn Sie schwere Leberprobleme haben;
- wenn Sie schwanger sind oder eine Frau im gebärfähigen Alter sind und keine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Zeposia einnehmen:

- wenn Sie einen langsamen Herzschlag haben oder wenn Sie Arzneimittel einnehmen oder bis vor kurzem eingenommen haben, die den Herzschlag verlangsamen (wie z. B. Betablocker oder Calciumkanalblocker);
- wenn Sie schwere unbehandelte Atemprobleme während des Schlafs haben (schwere Schlafapnoe);
- wenn Sie Leberprobleme haben;
- wenn Sie eine Infektion haben;
- wenn Sie eine erniedrigte Zahl von weißen Blutkörperchen haben, die als Lymphozyten bezeichnet werden;
- wenn Sie noch nie Windpocken hatten oder sich nicht sicher sind, ob Sie schon Windpocken hatten;
- wenn Sie vor kurzem eine Impfung erhalten haben oder eine Impfung planen;
- wenn Sie oder andere eine Verschlimmerung Ihrer MS-Symptome sowie neue oder unbekannte Symptome feststellen. Diese können durch eine seltene Infektion des Gehirns ausgelöst werden, die als „progressive multifokale Leukenzephalopathie“ (PML) bezeichnet wird;
- wenn Sie jemals Sehstörungen hatten oder wenn Sie an anderen Symptomen einer Flüssigkeitsansammlung im zentralen Bereich der Netzhaut, der sogenannten Makula, leiden oder gelitten haben (diese Erkrankung wird als Makulaödem bezeichnet);
- wenn Sie eine Augenentzündung haben (Uveitis);
- wenn Sie an Diabetes leiden (wodurch Augenprobleme auftreten können);
- wenn Sie eine schwere Lungenerkrankung haben (Lungenfibrose oder chronisch-obstruktive Lungenerkrankung).

Bevor Sie mit der Einnahme von Zeposia beginnen, wird Ihr Arzt Ihr Herz mithilfe eines Elektrokardiogramms (EKG) überprüfen.

Wenn Sie an bestimmten Herzerkrankungen leiden, wird Ihr Arzt Sie mindestens in den ersten 6 Stunden nach Einnahme der ersten Dosis überwachen.

Da Zeposia Ihren Blutdruck erhöhen kann, wird Ihr Arzt Ihren Blutdruck möglicherweise regelmäßig kontrollieren.

Wenn bei Ihnen während der Behandlung mit Zeposia unerklärte Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen in der rechten Magengegend (Bauchschmerzen), Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Gelbfärbung Ihrer Haut oder des Weißen Ihrer Augen (Gelbsucht) und/oder ungewöhnlich dunkler Urin auftreten, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt. Diese Symptome können auf ein Problem mit Ihrer Leber zurückzuführen sein.

Vor, während und nach der Behandlung fordert Ihr Arzt Blutuntersuchungen an, um Ihre Leberfunktion zu überwachen. Wenn Ihre Untersuchungsergebnisse auf ein Problem mit Ihrer Leber hinweisen, müssen Sie die Behandlung mit Zeposia eventuell unterbrechen.

Während der Einnahme von Zeposia (und für bis zu 3 Monate nach dem Absetzen des Arzneimittels) können Sie anfälliger für Infektionen sein. Bereits bestehende Infektionen können sich verschlimmern. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen eine Infektion auftritt.

Wenn Sie während der Behandlung mit Zeposia Sehstörungen, fortschreitende Schwäche, Schwerfälligkeit, Gedächtnisverlust oder Verwirrung entwickeln oder wenn Sie MS haben und glauben, dass sich Ihre Krankheit zunehmend verschlimmert, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt. Diese Symptome können auf eine PML zurückzuführen sein, eine seltene Gehirninfection, die zu schweren Behinderungen oder zum Tod führen kann.

Wenn Sie während der Behandlung mit Zeposia starke Kopfschmerzen bekommen, Verwirrheitszustände oder Krampfanfälle (Anfälle) und Sehverlust auftreten, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt. Diese Symptome können auf ein Syndrom namens „posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom“ (PRES) zurückzuführen sein.

Da Zeposia das Hautkrebsrisiko erhöhen kann, sollten Sie Ihre Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Licht (ultraviolettes Licht) begrenzen, indem Sie schützende Kleidung tragen und regelmäßig Sonnenschutzmittel (mit hohem Lichtschutzfaktor) auftragen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Anwendung während der Schwangerschaft kann Zeposia dem ungeborenen Kind schaden. Bevor Sie mit der Behandlung mit Zeposia beginnen, wird Ihr Arzt Ihnen das Risiko erklären und Sie bitten, einen Schwangerschaftstest durchzuführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind. Ihr Arzt wird Ihnen eine Karte geben, auf der erklärt wird, warum Sie während der Einnahme von Zeposia nicht schwanger werden dürfen. Darin wird auch erklärt, was Sie tun müssen, um während der Einnahme von Zeposia eine Schwangerschaft zu vermeiden. Sie müssen während der Behandlung und für 3 Monate nach Absetzen der Behandlung zuverlässige Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Wenn einer dieser Fälle auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Zeposia einnehmen.

Verschlimmerung der MS nach dem Absetzen der Zeposia-Behandlung

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass sich Ihre MS nach dem Absetzen der Behandlung mit Zeposia verschlimmert (siehe „Wenn Sie die Einnahme von Zeposia abbrechen“ in Abschnitt 3).

Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, da Zeposia bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht wurde.

Einnahme von Zeposia zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Das ist notwendig, weil Zeposia die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen kann. Ebenso können andere Arzneimittel die Wirkungsweise von Zeposia beeinflussen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker vor der Einnahme von Zeposia insbesondere dann, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen oder bis vor kurzem eingenommen haben:

- Arzneimittel, die das Immunsystem unterdrücken oder beeinflussen (z. B. Ciclosporin)
- Arzneimittel zur Behandlung von MS wie Alemtuzumab, Betainterferon, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Mitoxantron, Natalizumab oder Teriflunomid
- Arzneimittel zur Behandlung von Colitis ulcerosa wie Azathioprin und 6-Mercaptopurin
- Gemfibrozil zur Senkung der Blutfettwerte oder des Cholesterinspiegels im Blut
- Clopidogrel, ein Arzneimittel zur Vorbeugung von Blutgerinnseln
- Rifampicin, ein Antibiotikum zur Behandlung von Tuberkulose und anderen schwerwiegenden Infektionen
- Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen (z. B. Phenelzin) oder zur Behandlung der Parkinson-Krankheit (z. B. Selegilin), die als Monoaminoxidase-Hemmer bezeichnet werden
- Arzneimittel, die Ihre Herzfrequenz verlangsamen (wie Betablocker oder Calciumkanalblocker)
- Bestimmte Impfstoffe. Die Anwendung abgeschwächter Lebendimpfstoffe sollte während der Behandlung sowie für 3 Monate nach der Behandlung vermieden werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Schwangerschaft

Sie dürfen Zeposia nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind, wenn Sie versuchen, schwanger zu werden, oder wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind und keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Wenn Zeposia während der Schwangerschaft angewendet wird, besteht die Gefahr einer Schädigung des ungeborenen Babys. Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, wird Ihr Arzt Sie vor Beginn der Behandlung mit Zeposia über dieses Risiko informieren und Sie bitten, einen Schwangerschaftstest durchzuführen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schwanger sind. Sie müssen während der Einnahme von Zeposia und für mindestens 3 Monate nach Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Fragen Sie Ihren Arzt zu zuverlässigen Methoden zur Empfängnisverhütung.

Ihr Arzt wird Ihnen eine Karte geben, die erklärt, warum Sie während der Einnahme von Zeposia nicht schwanger werden dürfen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, falls Sie während der Einnahme von Zeposia schwanger werden. Ihr Arzt wird entscheiden, die Behandlung abzubrechen (siehe „*Wenn Sie die Einnahme von Zeposia abbrechen*“ in Abschnitt 3). Es erfolgt eine spezialisierte pränatale Überwachung.

Stillzeit

Sie sollen während der Einnahme von Zeposia nicht stillen. Zeposia kann in die Muttermilch übergehen und es besteht ein Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen für das Baby.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zeposia hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Zeposia enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Zeposia einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel einzunehmen ist

Wenn Sie mit der Einnahme von Zeposia beginnen, müssen Sie mit einer niedrigen Dosis beginnen und diese allmählich steigern, um jegliche Auswirkungen im Hinblick auf eine Verlangsamung Ihrer Herzfrequenz zu verringern.

- Um Ihnen den Einstieg in die Behandlung zu erleichtern, erhalten Sie zunächst eine „Starterpackung“ mit folgendem Inhalt:
 - 4 hellgraue Kapseln mit 0,23 mg Ozanimod. Sie nehmen davon jeweils eine an den Tagen 1 bis 4 der Behandlung.
 - 3 hellgrau-orangefarbene Kapseln mit 0,46 mg Ozanimod. Sie nehmen davon jeweils eine an den Tagen 5, 6 und 7.
- An Tag 8 und danach, nachdem Sie die Starterpackung aufgebraucht haben, beginnen Sie mit der „Erhaltungspackung“ mit den orangefarbenen Kapseln, von denen jede die empfohlene Dosis von 0,92 mg Ozanimod enthält. Sie setzen die regelmäßige Behandlung mit einer 0,92 mg Kapsel täglich fort. Wenn Sie leichte oder mäßige chronische Leberprobleme haben, kann Ihr Arzt Ihre "Erhaltungsdosis" möglicherweise auf eine 0,92 mg Kapsel jeden zweiten Tag reduzieren.

Wie Zeposia einzunehmen ist

- Zeposia ist zum Einnehmen.
- Die Kapsel muss im Ganzen geschluckt werden.
- Sie können die Kapsel zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Zeposia eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge Zeposia eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie sofort mit einem Arzt oder suchen Sie sofort ein Krankenhaus auf. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung und diese Packungsbeilage mit.

Wenn Sie die Einnahme von Zeposia vergessen haben

- Wenn Sie eine Dosis Zeposia vergessen haben, nehmen Sie die Dosis ein, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn Sie die Dosis jedoch den ganzen Tag vergessen haben, lassen Sie die versäumte Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.
- Wenn Sie in den ersten 14 Tagen nach Behandlungsbeginn mit Zeposia eine oder mehrere Dosen versäumen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wie Sie Ihre Behandlung erneut beginnen können.

Wenn Sie die Einnahme von Zeposia abbrechen

- Brechen Sie die Einnahme von Zeposia nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wie Sie die Behandlung wieder beginnen können, wenn Sie die Einnahme von Zeposia unterbrochen haben für:
 - 1 Tag oder mehr in den ersten 14 Tagen der Behandlung
 - mehr als 7 Tage in Folge zwischen Tag 15 und Tag 28 der Behandlung
 - mehr als 14 Tage in Folge nach Tag 28 der Behandlung.

Sie müssen die Behandlung wieder mit der Starterpackung beginnen.

Ozanimod bleibt nach dem Absetzen bis zu 3 Monate in Ihrem Körper. Während dieser Zeit kann auch die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen (Lymphozytenzahl) niedrig bleiben, und die in dieser Packungsbeilage beschriebenen Nebenwirkungen können weiterhin auftreten (siehe „*Welche Nebenwirkungen sind möglich?*“ in Abschnitt 4).

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie den Eindruck haben, dass sich Ihre MS nach dem Absetzen der Behandlung mit Zeposia verschlimmert.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine der unten genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen bei sich feststellen:

- **Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
 - Niedrige Herzfrequenz
 - Harnwegsinfektion
 - Blutdruckanstieg
- **Gelegentlich:** kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
 - Allergische Reaktion – zu den Anzeichen kann ein Ausschlag gehören.
- **Selten:** kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen
 - Gehirninfektion, die als Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie (PML) bezeichnet wird (siehe Abschnitt 2)

Weitere Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Sehr häufig:** kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
 - Infektionen der Nase oder Nasenöffnungen, der Nasenhöhle, des Mundes, Rachens (Pharynx) oder Kehlkopfs (Larynx) durch Viren
 - Niedrige Zahl einer Art von weißen Blutzellen, – den sogenannten Lymphozyten
- **Häufig:** kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
 - Entzündung des Rachens (Pharyngitis)
 - Atemwegsinfektion (Anzeichen einer Lungenentzündung)
 - Herpes zoster (Gürtelrose)
 - Herpes simplex oder Fieberbläschen (Lippenherpes)
 - Kopfschmerzen
 - Blutdruckabfall
 - Schwellungen insbesondere der Knöchel und Füße durch Flüssigkeitseinlagerung (peripheres Ödem)
 - erhöhte Leberenzymwerte bei Blutuntersuchungen (ein Anzeichen von Leberproblemen) oder Gelbfärbung von Haut, Schleimhaut oder Augen (Gelbsucht)
 - Lungenanomalien, die Atemnot verursachen können
- **Gelegentlich:** kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
 - Verschwommenes Sehen (Makulaödem)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zeposia aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Nicht über 25 °C lagern.
- Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie eine Beschädigung der Verpackung oder Anzeichen für eine Manipulation der Verpackung bemerken.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zeposia enthält

- Der Wirkstoff ist Ozanimod.
 - *Zeposia 0,23 mg Hartkapseln*
Jede Hartkapsel enthält 0,23 mg Ozanimod (als Hydrochlorid).
 - *Zeposia 0,46 mg Hartkapseln*
Jede Hartkapsel enthält 0,46 mg Ozanimod (als Hydrochlorid).
 - *Zeposia 0,92 mg Hartkapseln*
Jede Hartkapsel enthält 0,92 mg Ozanimod (als Hydrochlorid).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - *Kapselinhalt:*
Mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich].
 - *Kapselhülse:*
 - Jede 0,23 mg Kapsel enthält Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(II,III)-Oxid (E172) und Eisen(III)-oxid (E 172)
 - Jede 0,46 mg Kapsel enthält Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(II,III)-Oxid (E172) und Eisen(III)-oxid (E 172).
 - Jede 0,92 mg Kapsel enthält Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) und Eisen(III)-oxid (E172)
 - *Druckfarbe:* Eisen(II,III)-oxid (E172), Schellack (E904), Propylenglycol (E1520), Ammoniaklösung, konzentriert (E527), Kaliumhydroxid (E525)

Wie Zeposia aussieht und Inhalt der Packung

- Zeposia 0,23 mg ist eine hellgraue, opake Hartkapsel, 14,3 mm, mit dem schwarzen Aufdruck „OZA“ auf dem Oberteil und „0.23 mg“ auf dem Unterteil.
- Zeposia 0,46 mg ist eine Hartkapsel mit hellgrauem, opakem Unterteil und orangefarbenem, opakem Oberteil, 14,3 mm, mit dem schwarzen Aufdruck „OZA“ auf dem Oberteil und „0.46 mg“ auf dem Unterteil.
- Zeposia 0,92 mg ist eine orangefarbene, opake Hartkapsel, 14,3 mm, mit dem schwarzen Aufdruck „OZA“ auf dem Oberteil und „0.92 mg“ auf dem Unterteil.

Packungsgrößen

- Die Starterpackung ist eine Wallepackung mit 7 Hartkapseln: 4 x 0,23 mg Hartkapseln und 3 x 0,46 mg Hartkapseln.
- Die Packungen zur Erhaltungstherapie enthalten 28 x 0,92 mg Hartkapseln oder 98 x 0,92 mg Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Hersteller
Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Ausführliche Informationen über dieses Arzneimittel erhalten Sie auch durch Scannen des QR-Codes auf dem Umkarton mit einem Smartphone. Die gleichen Informationen erhalten Sie über die folgende URL-Adresse: www.zeposia-eu-pil.com.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Ozanimod zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus Spontanberichten über das bedeutende potenzielle Risiko (important potential risk) einer schweren Leberschädigung kam der PRAC Rapporteur zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Ozanimod enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Ozanimod der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Ozanimod enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.