

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zeposia 0,23 mg твърди капсули

Zeposia 0,46 mg твърди капсули

Zeposia 0,92 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Zeposia 0,23 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа озанимод хидрохлорид, еквивалентен на 0,23 mg озанимод (ozanimod).

Zeposia 0,46 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа озанимод хидрохлорид (ozanimod hydrochloride), еквивалентен на 0,46 mg озанимод (ozanimod).

Zeposia 0,92 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа озанимод хидрохлорид (ozanimod hydrochloride), еквивалентен на 0,92 mg озанимод (ozanimod).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Zeposia 0,23 mg твърди капсули

Светлосива непрозрачна твърда капсула, 14,3 mm, с надпис „OZA“ върху капачето и „0.23 mg“ върху тялото, с черно мастило.

Zeposia 0,46 mg твърди капсули

Твърда капсула със светлосиво непрозрачно тяло и с оранжево непрозрачно капаче, 14,3 mm, с надпис „OZA“ върху капачето и „0.46 mg“ върху тялото, с черно мастило.

Zeposia 0,92 mg твърди капсули

Оранжева непрозрачна твърда капсула, 14,3 mm, с надпис „OZA“ върху капачето и „0.92 mg“ върху тялото, с черно мастило.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Множествена склероза

Zeposia е показан за лечението на възрастни пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПРМС) с активно заболяване, дефинирано по клинични или образни характеристики.

#### Улцерозен колит

Zeposia е показан за лечение на възрастни пациенти с умерен до тежко активен улцерозен колит (УК), които са имали неадекватен отговор, загуба на отговор или са проявили непоносимост към конвенционална терапия или биологично средство.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на множествена склероза (МС) или улцерозен колит (УК).

#### Дозировка

Препоръчителната доза е 0,92 mg озанимод веднъж дневно.

Необходимата начална схема за повишаване на дозата озанимод от Ден 1 до Ден 7 е дадена по-долу в Таблица 1. След 7-дневното повишаване на дозата тя е 0,92 mg веднъж дневно от Ден 8 нататък.

**Таблица 1: Схема за повишаване на дозата**

Дни 1 – 4	0,23 mg веднъж дневно
Дни 5 – 7	0,46 mg веднъж дневно
Дни 8 и след това	0,92 mg веднъж дневно

#### *Подновяване на терапията след прекъсване на лечението*

Препоръчва се същата схема за повишаване на дозата, описана в Таблица 1, когато лечението бива прекъснато за:

- 1 ден или повече през първите 14 дни от лечението
- повече от 7 последователни дни между Ден 15 и Ден 28 от лечението
- повече от 14 последователни дни след Ден 28 от лечението.

Ако прекъсването на лечението е с по-кратка продължителност от посоченото по-горе, лечението трябва да се продължи със следващата доза по схемата.

#### Специални популации

##### *Възрастни над 55-годишна възраст и популация в старческа възраст*

Има ограничени данни за пациенти с ПРМС > 55-годишна възраст и за пациенти с УК > 65-годишна възраст. Не е необходима корекция на дозата при пациенти над 55 години. Трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти с МС над 55 години и при пациенти с УК над 65-годишна възраст, като се имат предвид ограничените налични данни и възможността за повишен риск от нежелани реакции в тази популация, особено при продължително лечение (вж. точка 5.1 и 5.2).

##### *Бъбречно увреждане*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

#### *Чернодробно увреждане*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (клас А и В по Child-Pugh).

Озанимод не е оценен при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Ето защо пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) не трябва да бъдат лекувани с озанимод (вж. точки 4.3 и 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Zerosia при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

#### Начин на приложение

Перорално приложение

Капсулите могат да се приемат със или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Състояние на имунна недостатъчност (вж. точка 4.4)
- Пациенти, които през последните 6 месеца са претърпели инфаркт на миокарда (ИМ), нестабилна стенокардия, инсулт, преходна исхемична атака (ПИА), декомпенсирана сърдечна недостатъчност, изискваща хоспитализация, или клас III/IV сърдечна недостатъчност по Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association – NYHA)
- Пациенти с анамнеза за или наличие на атриовентрикуларен (AV) блок втора степен тип II или AV блок трета степен или синдром на болния синусов възел, освен ако пациентът има функциониращ пейсмейкър
- Тежки активни инфекции, активни хронични инфекции като хепатит и туберкулоза (вж. точка 4.4)
- Активни злокачествени заболявания
- Тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh)
- По време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Брадиаритмия

##### *Започване на лечение с озанимод*

Преди да се започне лечение с озанимод, при всички пациенти трябва да се направи електрокардиограма (ЕКГ), за да се установи дали има някакви съществуващи сърдечни отклонения. При пациентите с определени съществуващи заболявания се препоръчва наблюдение при първата доза (вж. по-долу).

Започването на озанимод може да доведе до преходни понижения на сърдечната честота (СЧ) (вж. точки 4.8 и 5.1) и затова трябва да се следва началната схема за повишаване на дозата, докато се достигне поддържащата доза (0,92 mg) в Ден 8 (вж. точка 4.2).

След началната доза озанимод 0,23 mg понижаването на СЧ, което започва на Час 4, с най-голямо средно понижение на Час 5, се връща към изходното ниво на Час 6. При продължаващото повишаване на дозата няма клинично значими понижения на СЧ. Не се наблюдават сърдечни честоти под 40 удара в минута (bpm). Ако е необходимо, понижаването

на СЧ, причинено от озанимод, може да се обърне с парентерално приложение на атропин или изопреналин.

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се започва озанимод при пациенти, получаващи лечение с бета блокер или блокер на калциевите канали (напр. дилтиазем и верапамил) поради потенциала за адитивни ефекти върху понижаването на СЧ. Лечението с бета блокери и блокери на калциевите канали може да се започне при пациенти, получаващи установени дози озанимод.

Съпътстващото приложение на озанимод при пациенти, които са и на бета-блокер в комбинация с блокер на калциевите канали, не е проучвано (вж. точка 4.5).

#### *Мониторинг след първата доза при пациенти с определени вече съществуващи сърдечни заболявания*

Поради риска от преходни понижения на СЧ при започването на озанимод се препоръчва 6-часов мониторинг след първата доза за признаци и симптоми на симптоматична брадикардия при пациенти със СЧ в покой <55 bpm, AV блок втора степен [Mobitz тип I] или анамнеза за инфаркт на миокарда или сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3).

Пациентите трябва да се проследяват с измерване на пулса и кръвното налягане на всеки час през този 6-часов период. Преди и в края на този 6-часов период се препоръчва да се направи ЕКГ.

Препоръчва се допълнителен мониторинг на пациентите, ако на 6-тия час след дозата:

- сърдечната честота е по-малко от 45 bpm
- сърдечната честота е с най-ниска стойност след приложение на дозата, което предполага, че максималното понижение на СЧ може още да не е достигнато
- има данни за ново развитие на AV блок втора или по-висока степен от ЕКГ, направена на 6-ия час след приложението на дозата
- QTc интервалът е  $\geq 500$  msec

В такива случаи трябва да се започне подходящо лечение и мониторингът да продължи, докато симптомите/находките отшумят. Ако е необходимо медицинско лечение, мониторингът трябва да продължи и през нощта и 6-часовият мониторинг трябва да се повтори след втората доза озанимод.

#### *Необходима е консултация с кардиолог преди започване на озанимод при следните пациенти, за да се реши дали може безопасно да се започне приложение на озанимод и да се определи най-подходящата стратегия за мониторинг*

- анамнеза за сърдечен арест, мозъчно-съдово заболяване, неконтролирана хипертония или тежка нелекувана сънна апнея, анамнеза за рекурентен синкоп или симптоматична брадикардия;
- вече съществуващо значително удължаване на QT интервала (QTc повече от 500 msec) или други рискове за удължаване на QT и пациенти на лекарствени продукти, различни от бета блокери и блокери на калциевите канали, които могат да потенцират брадикардия;
- пациентите на лекарствени продукти за аритмия клас Ia (напр. квинидин, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол), които се асоциират със случаи на torsades de pointes при пациенти с брадикардия, не са проучвани с озанимод.

#### Чернодробна функция

При пациенти, получаващи озанимод, могат да възникнат повишения на аминотрансферазите (вж. точка 4.8).

Преди започване на лечение с озанимод трябва да са известни скорошните (т.е. в рамките на последните 6 месеца) нива на трансаминазите и билирубина. В отсъствието на клинични симптоми нивата на чернодробните трансаминази и билирубина трябва да се проследяват на Месеци 1, 3, 6, 9 и 12 от терапията и периодично след това. Ако чернодробните трансаминази се повишат повече от 5 пъти горната граница на нормата (ULN), трябва да се извършва по-

често проследяване. Ако чернодробните трансминази над 5 пъти ULN бъдат потвърдени, лечението с озанимод трябва да се прекрати и да се поднови, когато стойностите на чернодробните трансминази се нормализират.

На пациентите, които развият симптоми, предполагащи чернодробна дисфункция, като например необяснимо гадене, повръщане, коремна болка, умора, анорексия или жълтеница и/или тъмна урина, трябва да се направят изследвания на чернодробните ензими и озанимод трябва да се прекрати, ако бъде потвърдено значително увреждане на черния дроб.

Подновяването на терапията ще зависи от това дали се открива друга причина за чернодробното увреждане и от ползите за пациента от подновяването на терапията спрямо рисковете от повторна поява на чернодробна дисфункция.

Пациентите с вече съществуващо чернодробно заболяване могат да бъдат в повишен риск от повишение на чернодробни ензими, когато приемат озанимод (вж. точка 4.2).

Озанимод не е проучван при пациенти с тежко вече съществуващо чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) и не трябва да се използва при тези пациенти (вж. точка 4.3).

### Имуносупресивни ефекти

Озанимод има имуносупресивен ефект, който предразполага пациентите към риск от инфекции, включително опортюнистични инфекции, и може да повиши риска от развитие на злокачествени заболявания, включително на кожата. Лекарите трябва внимателно да наблюдават пациентите, особено онези със съпътстващи заболявания или известни фактори, като например предишна имуносупресивна терапия. Ако се подозира този риск, трябва да се обмисли спиране на лечението от лекаря за всеки индивидуален случай (вж. точка 4.3).

### Инфекции

Озанимод води до средно понижение на броя на лимфоцитите в периферната кръв приблизително до 45% от стойностите на изходното ниво поради обратимо задържане на лимфоцити в лимфоидните тъкани. Поради това озанимод може да повиши податливостта на инфекции (вж. точка 4.8).

Трябва да се разполага със скорошна (т.е. в рамките на 6 месеца или след спиране на предходната терапия за МС или УК) пълна кръвна картина (ПКК), включително брой лимфоцити, преди започването на озанимод.

Оценки на ПКК се препоръчват периодично и по време на лечението. Ако бъде потвърден, абсолютният брой лимфоцити  $< 0,2 \times 10^9/l$  трябва да доведе до прекъсване на терапията с озанимод, докато нивото достигне  $> 0,5 \times 10^9/l$ , когато може да се помисли за подновяване на озанимод.

Започването на приложение на озанимод при пациенти с каквато и да е активна инфекция трябва да се отложи, докато инфекцията отшуми.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно симптомите на инфекция на своя лекар. Стратегии за ефективна диагностика и терапия трябва да се прилагат при пациентите със симптоми на инфекция, докато са на терапия. Ако даден пациент развие сериозна инфекция, трябва да се обмисли прекъсване на лечението с озанимод.

Тъй като елиминирането на озанимод след спирането може да отнеме до 3 месеца, наблюдението за инфекции трябва да продължи през целия този период.

### Предходно и съпътстващо лечение с антинеопластични средства, некортикостероидни имуносупресори или имуномодулатори

В клиничните изпитвания при пациентите с МС и УК, които получават озанимод, не трябва да получават съпътстващи антинеопластични средства, некортикостероидни имуносупресори (напр. азатиоприн и 6-меркаптопурин при УК) или имуномодулатори, използвани за лечение на МС и УК. Трябва да се очаква, че съпътстващата употреба на озанимод с което и да е от тези средства, ще увеличи риска от имуносупресия и трябва да бъде избягвано.

В клиничните изпитвания при УК е разрешена съпътстваща употреба на кортикостероиди и изглежда това не повлиява безопасността или ефикасността на озанимод, все пак дългосрочните данни за съпътстваща употреба на озанимод и кортикостероиди все още са ограничени. Когато се преминава на озанимод от имunosупресивни лекарствени продукти, трябва да се вземат предвид полуживотът и начинът на действие, за да се избегне адитивен имуноен ефект, като в същото време бъде сведен до минимум риска от реактивиране на заболяването.

Обикновено озанимод може да се започне незабавно след спирането на интерферон (IFN).

### Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

ПМЛ е опортюнистична вирусна инфекция на мозъка, причинена от вируса John Cunningham (JCV), обикновено възникваща при пациенти, които са имунокомпрометирани, и може да доведе до смърт или тежка инвалидизация. Съобщава се за ПМЛ при пациенти, лекувани с модулатори на S1P рецепторите, включително озанимод и други терапии за МС и УК. Инфекция с JCV, водеща до ПМЛ се свързва с известни рискови фактори (напр. политерапия с имunosупресанти, силно имунокомпрометирани пациенти). Типичните симптоми, свързани с ПМЛ, са разнообразни, развиват се в рамките на дни до седмици, и включват прогресивна слабост от едната страна на тялото или треморност в крайниците, нарушение на зрението и промени в мисленето, паметта и ориентацията, водещи до обърканост и личностни промени. Лекарите трябва да са бдителни за клинични симптоми или находки при ЯМР, които може да предполагат ПМЛ. Находките при ЯМР може да са налице преди клиничните признаци или симптоми. Ако се подозира ПМЛ, лечението с озанимод трябва да се прекъсне до изключване на ПМЛ. Ако бъде потвърдена ПМЛ, лечението с озанимод трябва да се преустанови.

### Ваксинации

Липсват клинични данни за ефикасност и безопасност на ваксините при пациенти, приемащи озанимод. Приложението на живи атенюирани ваксини трябва да се избягва по време на лечението с озанимод и до 3 месеца след това.

Ако се налагат имунизации с жива атенюирана ваксина, те трябва да бъдат направени най-малко 1 месец преди започване на озанимод. Преди започване на лечението с озанимод се препоръчва ваксинация срещу варицела зостер вирус (VZV) при пациентите без документиран имунитет към VZV.

### Кожни неоплазми

Половината от неоплазмите, съобщени при озанимод в контролираните фаза 3 проучвания при МС, представляват немеланомни кожни злокачествени заболявания, като базалноклетъчният карцином е най-често срещаната кожна неоплазма и се съобщава с подобна честота в комбинирани групи на озанимод (0,2%, 3 пациенти) и IFN  $\beta$ -1a (0,1%, 1 пациент).

При пациенти, лекувани с озанимод в контролирани клинични проучвания при УК, един пациент (0,2%) има плоскоклетъчен карцином на кожата в периода на индукция, а един пациент (0,4%) има базалноклетъчен карцином през периода на поддържащо лечение. Не са наблюдавани случаи при пациенти, получавали плацебо.

Тъй като съществува потенциален риск от малигнени кожни образувания, пациентите, лекувани с озанимод, трябва да бъдат предупредени да не се излагат на слънчева светлина без защита. Тези пациенти не трябва да получават съпътстваща фототерапия с UV-B-лъчи или PUVA-фотохимиотерапия.

### Макулен едем

При лечение на пациенти със съществуващи рискови фактори или коморбидни състояния с озанимод се наблюдава макулен едем със или без зрителни симптоми (вж. точка 4.8). Пациентите с анамнеза за увеит или захарен диабет или подлежащо/съпътстващо заболяване на ретината са в повишен риск от макулен едем (вж. точка 4.8). Препоръчва се на пациентите със захарен диабет, увеит или с анамнеза за заболяване на ретината да бъде извършена офталмологична оценка преди започване на лечението с озанимод и да се правят оценки за проследяване, докато се провежда терапията.

На пациентите, които показват зрителни симптоми на макулен едем, трябва да бъде направена оценка и при потвърждаване лечението с озанимод трябва да се прекрати. При решението дали озанимод да бъде подновен след отшумяването трябва да се вземат предвид потенциалните ползи и рискове за отделния пациент.

### Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

PRES е синдром, който се характеризира с внезапен пристъп на силно главоболие, обърканост, припадъци и загуба на зрение. Симптомите на PRES обикновено са обратими, но могат да еволюират в исхемичен инсулт или мозъчен кръвоизлив. В контролираните клинични изпитвания с озанимод при МС се съобщава един случай на PRES при пациент със синдром на Guillain-Barré. При съмнение за PRES, лечението с озанимод трябва да се спре.

### Ефекти върху кръвното налягане

В контролирани клинични проучвания при МС и УК хипертония се съобщава по-често при пациенти, лекувани с озанимод, отколкото при пациенти, лекувани с IFN  $\beta$ -1a i.m. (МС) или плацебо (УК), и при пациенти, получаващи съпътстващо озанимод и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) или норадреналина (SNRI) (вж. точка 4.8). Кръвното налягане трябва да се проследява редовно по време на лечението с озанимод.

### Респираторни ефекти

Озанимод трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко респираторно заболяване, белодробна фиброза и хронична обструктивна белодробна болест.

### Съпътстващи лекарствени продукти

Едновременното приложение на инхибитори на моноаминооксидазата (MAO) или индуктор на CYP2C8 (рифампицин) с озанимод не се препоръчва (вж. точка 4.5).

### Жени с детероден потенциал

Поради риска за фетуса озанимод е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция. Преди да се започне лечение, жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за този риск за фетуса, трябва да имат негативен тест за бременност и трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и за 3 месеца след спирането му (вж. точки 4.3 и 4.6 и информацията, съдържаща се в контролния списък за медицинския специалист).

### Ребаунд на МС след спиране на озанимод

След спиране на друг S1P рецепторен модулатор рядко се съобщава за тежко обостряне, включително rebound, на заболяването. Трябва да се има предвид възможността за тежко обостряне на заболяването след спиране на лечението с озанимод. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за съответните признаци на евентуално тежко обостряне или ребаунд на



заболяването в тежка степен при спиране на озанимод и трябва да се започне подходящо лечение според нуждите.

#### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Ефект на инхибиторите на протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) върху озанимод

Едновременното приложение на озанимод с циклоспорин, силен инхибитор на протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), няма ефект върху експозицията на озанимод и неговите основни активни метаболити (CC112273 и CC1084037).

#### Ефект на инхибиторите на CYP2C8 върху озанимод

Едновременното приложение на гемфиброзил (силен инхибитор на CYP2C8) 600 mg два пъти дневно в стационарно състояние и единична доза озанимод 0,46 mg повишава експозицията (AUC) на основните активни метаболити с приблизително 47% до 69%. Трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстваща употреба на озанимод със силен инхибитори на CYP2C8 (напр. гемфиброзил, клопидогрел).

#### Ефект на индукторите на CYP2C8 върху озанимод

Едновременното приложение на рифампицин (силен индуктор на CYP3A и P-gp и умерен индуктор на CYP2C8) 600 mg веднъж дневно в стационарно състояние и единична доза озанимод 0,92 mg понижава експозицията (AUC) на основните активни метаболити с приблизително 60% посредством индуциране на CYP2C8, което може да доведе до намален клиничен отговор. Не се препоръчва едновременно приложение на индуктори на CYP2C8 (т.е. рифампицин) с озанимод (вж. точка 4.4).

#### Ефект на инхибиторите на моноаминооксидазата (MAO) върху озанимод

Потенциалът за клинично взаимодействие с MAO инхибитори не е проучван. Едновременното приложение с MAO-B инхибитори обаче може да понижи експозицията на основните активни метаболити и да доведе до намален клиничен отговор. Не се препоръчва едновременно приложение на MAO инхибитори (напр. селегилин, фенелзин) с озанимод (вж. Точка 4.4).

#### Ефекти на озанимод върху лекарствени продукти, които забавят сърдечната честота или атриовентрикуларната проводимост (напр. бета блокери или блокери на калциевите канали)

При здрави лица единична доза озанимод 0,23 mg с дългодействащ пропранолол 80 mg в стационарно състояние веднъж дневно или дилтиазем 240 mg веднъж дневно не довежда до никакви допълнителни клинично значими промени в СЧ и PR интервала в сравнение само с пропранолол или само с дилтиазем. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се започва озанимод при пациенти, получаващи лечение с бета блокер или блокер на калциевите канали (вж. точка 4.4). Пациентите на други лекарствени продукти, предизвикващи брадикардия, и на антиаритмични лекарствени продукти (асоциирани със случаи на torsades de pointes при пациенти с брадикардия) не са проучвани с озанимод.

## Ваксинации

По време на и до 3 месеца след лечението с озанимод ваксините може да бъдат по-малко ефективни. Приложението на живи атенюирани ваксини може да носи риск от инфекции и поради това трябва да се избягва по време на и до 3 месеца след лечението с озанимод (вж. точка 4.4).

## Антинеопластични средства, имуномодулатори или некортикостероидни имуносупресори

Антинеопластични средства, имуномодулатори или некортикостероидни имуносупресори не трябва да се прилагат едновременно поради риска от адитивни ефекти върху имунната система (вж. точки 4.3 и 4.4).

## Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Zeposia е противопоказан при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точка 4.3). Ето защо, преди започване на лечение при жени с детероден потенциал, трябва да има негативен резултат от тест за бременност и да бъде дадена консултация относно риска за фетуса. Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с озанимод и за 3 месеца след спирането му (вж. точка 4.4).

Конкретни мерки са включени също в контролния списък за медицинския специалист. Тези мерки трябва да бъдат приложени преди озанимод да бъде предписан на жените и по време на лечението.

Когато терапията с озанимод се спре поради планиране на бременност, трябва да се има предвид евентуалното възобновяване на активното заболяване (вж. точка 4.4).

### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на озанимод при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност, включително загуба на фетуса и аномалии, особено малформации на кръвоносните съдове, генерализиран оток (анасарка) и неправилно позиционирани тестиси и прешлени (вж. точка 5.3).

Известно е, че сфингозин 1-фосфат участва във формирането на кръвоносните съдове по време на ембриогенезата (вж. точка 5.3).

Поради това Zeposia е противопоказан при бременност (вж. точка 4.3). Zeposia трябва да се спре 3 месеца, преди да се планира бременност (вж. точка 4.4). Ако жена забременее по време на лечението, Zeposia трябва да се спре. Трябва да бъде предоставена медицинска консултация относно риска от свързани с лечението вредни ефекти за фетуса и трябва да се извършат ехографски прегледи.

### Кърмене

Озанимод/метаболитите се екскретират в млякото на третиран животни в периода на лактация (вж. точка 5.3). Поради потенциала за сериозни нежелани реакции на озанимод/метаболитите при кърмачета жените, които получават озанимод, не трябва да кърмят.

## Фертилитет

Няма налични данни за фертилитета при хора. В проучванията при животни не са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Zeposia не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции ( $> 5\%$ ) в контролираните периоди на клиничните проучвания при МС и УК при възрастни са назофарингит, повишена аланин аминотрансфераза (ALT) и повишена гама-глутамилтрансфераза (GGT).

Най-честите нежелани реакции, водещи до спиране на лечението, са свързани с повишение на чернодробните ензими (1,1%) в клиничните проучвания при МС. Повишаване на чернодробните ензими, водещи до спиране на лечението, се наблюдава при 0,4% от пациентите в контролираните клинични проучвания при УК.

Общият профил на безопасност е сходен при пациенти с множествена склероза и улцерозен колит.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при пациентите, лекувани с озанимод, са дадени по-долу по системно-органен клас (СОК) и честота за всички нежелани реакции. При всяко групиране по СОК и честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред според сериозността.

По честота са определени като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ).

**Таблица 2: Резюме на нежеланите реакции, съобщавани в клинични проучвания при МС и УК**

СОК	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много често	Назофарингит
	Често	Фарингит, вирусна инфекция на дихателните пътища, инфекция на пикочните пътища*, херпес зостер, херпес симплекс
	Редки	Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много често	Лимфопения
Нарушения на имунната система	Нечесто	Свръхчувствителност (включително обрив и уртикария*)
Нарушения на нервната система	Често	Главоболие
Нарушения на очите	Нечесто	Макулен едем**
Сърдечни нарушения	Често	Брадикардия*
Съдови нарушения	Често	Хипертония*†, ортостатична хипотония
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Често	Периферни отоци
Изследвания	Често	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена гама-глутамилтрансфераза, повишен билирубин в кръвта, отклонения в показателите за белодробната функция ***

\*Поне една от тези нежелани реакции се съобщава като сериозна

† Включва хипертония, есенциална хипертония и повишено кръвно налягане (вж. точка 4.4).

\*\* за пациенти със съществуващи фактори (вж. точка 4.4)

\*\*\*включително понижаване на показателите за белодробната функция, отклонения в спирометрията, понижен форсиран витален капацитет, понижен дифузионен капацитет на въглероден оксид, понижен форсиран експираторен обем

#### Описание на подобрани нежелани реакции

##### *Повишени чернодробни ензими*

В клиничните проучвания при МС повишения на ALT до 5 пъти горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN) или повече възникват при 1,6% от пациентите, лекувани с озанимод 0,92 mg, и 1,3% от пациентите на IFN  $\beta$ -1a i.m. Повишения от 3 пъти ULN или повече възникват при 5,5% от пациентите на озанимод и 3,1% от пациентите на IFN  $\beta$ -1a i.m. Медианата на времето до 3-кратно повишение на ULN е 6 месеца. Мнозинството (79%) продължават лечението с озанимод, като стойностите се връщат до <3 пъти ULN в рамките на приблизително 2-4 седмици. Озанимод е спиран при потвърдено повишение по-голямо от 5 пъти ULN. Общо честотата на спиране поради повишаване на чернодробните ензими е 1,1% от пациентите с МС на озанимод 0,92 mg и 0,8% от пациентите на IFN beta-1a i.m.

В клинични проучвания при УК, по време на индукционния период при 0,9% от пациентите, лекувани с озанимод 0,92 mg и 0,5% от пациентите, получавали плацебо, ALT се повишава до 5 пъти ULN или повече, а в периода на поддържащо лечение повишения възникват съответно при 0,9% и при нито един пациент. По време на индукционния период при 2,6% от пациентите с УК, лекувани с озанимод 0,92 mg и 0,5% от пациентите, получавали плацебо, ALT се повишава до 3 пъти ULN или повече, а в периода на поддържащо лечение повишения възникват съответно при 2,3% и при нито един пациент. В контролирани и неконтролирани клинични проучвания при УК по-голямата част (96%) от пациентите с нива на ALT,

надвишаващи 3 пъти ULN, продължават лечението с озанимод, като стойностите се връщат до по-малко от 3 пъти ULN в рамките на приблизително 2 до 4 седмици.

Като цяло процентът на спиране на лечението поради повишаване на чернодробните ензими е 0,4% от пациентите, лекувани с 0,92 mg озанимод, и нито един от пациентите, получавали плацебо в контролираните клинични проучвания при УК.

#### *Брадиаритмия*

След началната доза озанимод 0,23 mg най-голямото средно понижение от изходното ниво на СЧ в седнало/легнало положение възниква на Час 5 в Ден 1 (намаляване с 1,2 удара/мин в клинични проучвания при МС и 0,7 удара/мин в клинични проучвания при УК), като се връща към изходното ниво на Час 6. При продължаващото повишаване на дозата няма клинично значими понижения на СЧ.

В клиничните проучвания при МС брадикардия се съобщава при 0,5% от пациентите, лекувани с озанимод, спрямо 0% от пациентите, лекувани с IFN  $\beta$ -1a i.m. в деня на започване на лечението (Ден 1). След Ден 1 честотата на брадикардия е 0,8% от пациентите на озанимод спрямо 0,7% от пациентите на IFN  $\beta$ -1a i.m. (вж. точка 5.1).

Пациенти, които получават брадикардия, обикновено са асимптоматични. Не се наблюдават случаи на сърдечна честота под 40 удара в минута.

В клиничните проучвания при МС атриовентрикуларен блок първа степен се съобщава при 0,6% (5/882) от пациентите, лекувани с озанимод, спрямо 0,2% (2/885) от лекуваните с IFN  $\beta$ -1a i.m. От съобщените случаи с озанимод 0,2% се съобщават в Ден 1, а 0,3% се съобщават след Ден 1.

В клиничните проучвания при УК по време на индукционния период се съобщава за брадикардия в деня на започване на лечението (Ден 1) при 0,2% от пациентите, лекувани с озанимод, и при нито един от пациентите на плацебо. След Ден 1 се съобщава за брадикардия при 0,2% от пациентите, лекувани с озанимод. По време на периода на поддържащо лечение не се съобщава за брадикардия.

#### *Повишено кръвно налягане*

В клиничните проучвания при МС пациентите, лекувани с озанимод, имат средно повишение приблизително 1-2 mm Hg в систолното налягане повече от IFN  $\beta$ -1a i.m. и приблизително 1 mm Hg в диастолното налягане повече от IFN  $\beta$ -1a i.m. Повишението на систолното налягане се открива за пръв път след приблизително 3 месеца от началото на лечението и остава стабилно през целия период на лечение.

Свързани с хипертония събития (хипертония, есенциална хипертония и повишено кръвно налягане) се съобщават като нежелана реакция при 4,5% от пациентите, лекувани с озанимод 0,92 mg и при 2,3% от пациентите, лекувани с IFN  $\beta$ -1a i.m.

В клиничните проучвания при УК по време на индукционния период пациенти, лекувани с озанимод, имат средно повишение на систолното налягане 1,4 mm Hg спрямо плацебо (3,7 спрямо 2,3 mm Hg) и 1,7 mm на диастолното налягане спрямо плацебо (2,3 спрямо 0,6 mm Hg). По време на периода на поддържащо лечение пациентите, лекувани с озанимод, имат средно повишение от 3,6 mm Hg на систолното налягане спрямо плацебо (5,1 спрямо 1,5 mm Hg) и 1,4 mm Hg на диастолното налягане спрямо плацебо (2,2 спрямо 0,8 mm Hg).

Съобщава се за хипертония като нежелана реакция при 1,2% от пациентите, лекувани с 0,92 mg озанимод, и в нито един случай при пациентите на плацебо, по време на индукционния период. По време на периода на поддържащо лечение хипертония се съобщава при 2,2% от пациентите във всяко рамо на лечение. Съобщава се за хипертонична криза при двама пациенти,

получавали озанимод, които се възстановяват без прекъсване на лечението, и един пациент, получавал плацебо.

#### *Понижение на броя на лимфоцитите в кръвта*

В клиничните проучвания при МС при 3,3% от пациентите и в контролираните клинични проучвания при УК при 3% от пациентите броят на лимфоцитите спада под  $0,2 \times 10^9/l$ , като стойностите обикновено се повишават до повече от  $0,2 \times 10^9/l$ , докато продължава лечението с озанимод.

#### *Инфекции*

В клиничните проучвания при МС общата честота на инфекции (35%) при озанимод 0,92 mg е подобна на тази при IFN  $\beta$ -1a i.m. Общата честота на сериозни инфекции е подобна при озанимод (1%) и IFN  $\beta$ -1a i.m. (0,8%) в клиничните проучвания при МС.

В клиничните проучвания при УК по време на индукционния период общата честота на инфекциите и честотата на сериозните инфекции при пациентите, лекувани с озанимод или плацебо са подобни (съответно 9,9% спрямо 10,7% и 0,8% спрямо 0,4%). По време на периода на поддържащо лечение общата честота на инфекциите при пациентите, лекувани с озанимод, е по-висока, отколкото при пациентите на плацебо (23% спрямо 12%), а честотата на сериозните инфекции е подобна (0,9% спрямо 1,8%).

Озанимод повишава риска от херпесни инфекции, инфекции на горните дихателни пътища и инфекции на пикочните пътища.

#### *Херпесни инфекции*

В клиничните проучвания при МС херпес зостер се съобщава като нежелана реакция при 0,6% от пациентите, лекувани с озанимод 0,92 mg, и при 0,2% от пациентите на IFN  $\beta$ -1a i.m.

В клиничните проучвания при УК херпес зостер се съобщава при 0,4% от пациентите, които получават 0,92 mg озанимод, и при нито един от пациентите, получавали плацебо в индукционния период. По време на периода на поддържащо лечение херпес зостер се съобщава при 2,2% от пациентите, които получават 0,92 mg озанимод, и при 0,4% от пациентите, получавали плацебо. В нито един случай инфекцията не е била сериозна или дисеминирана.

#### *Дихателна система*

При лечението с озанимод се наблюдават слаби дозозависими понижения във форсирания експираторен обем за 1 секунда (FEV1) и форсирания витален капацитет (FVC). На месец 3 и 12 от лечението в клиничните проучвания при МС медианата на промяната от изходното ниво за FEV1 (FVC) в групата на озанимод 0,92 mg е съответно - 0,07 l и - 0,1 l (- 0,05 l и - 0,065 l) с по-малки промени от изходното ниво в групата на IFN  $\beta$ -1a (FEV1: - 0,01 l и - 0,04 l, FVC: 0,00 l и -0,02 l).

Подобно на клиничните проучвания при МС, в индукционния период по време на клинични проучвания при УК се наблюдават слаби средни понижения на резултатите при функционалните белодробни изследвания при озанимод спрямо плацебо (FEV1 и FVC). Няма допълнителни понижения при по-продължително лечение с озанимод по време на периода на поддържащо лечение и тези малки промени във функционалните белодробни изследвания са обратими при пациентите, които след това са повторно рандомизирани на плацебо.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

При пациенти с предозиране на озанимод проследявайте за признаци и симптоми на брадикардия, което може да включва мониторинг и през нощта. Необходимо е редовно да се измерва СЧ и кръвното налягане и да се прави ЕКГ (вж. точки 4.4 и 5.1). Понижението на СЧ, причинено от озанимод, може да се обърне чрез парентерален атропин или изопреналин.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективни имуносупресори, АТС код: L04AA38

#### Механизъм на действие

Озанимод е мощен сфингозин 1-фосфат (S1P) рецепторен модулатор, който се свързва с висок афинитет със сфингозин 1-фосфат рецепторите 1 и 5. Озанимод има минимална или никаква активност върху S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub> и S1P<sub>4</sub>. *In vitro* озанимод и неговите основни активни метаболити показват подобна активност и селективност за S1P<sub>1</sub> и S1P<sub>5</sub>. Механизмът, чрез който озанимод оказва терапевтични ефекти при МС и УК, е неизвестен, но може да включва намаляване на миграцията на лимфоцити към централната нервна система (ЦНС) и червата.

Индуцираното от озанимод намаляване на лимфоцитите в периферната циркулация има различно въздействие върху субпопулациите на левкоцитите с по-голямо намаляване на клетките, участващи в адаптивния имуноен отговор. Озанимод има минимално въздействие върху клетките, участващи във вродения имуноен отговор, които допринасят за имунонаблюдението.

Озанимод се метаболизира екстензивно при хора и образува редица циркулиращи активни метаболити, включително два основни метаболита (вж. точка 5.2). При хора приблизително 94% от експозицията на циркулиращите общо активни вещества се дължат на озанимод (6%) и двата основни метаболита CC112273 (73%) и CC1084037 (15%) (вж. точка 5.2).

#### Фармакодинамични ефекти

##### *Понижение на броя на лимфоцитите в периферната кръв*

В активно-контролираните клинични проучвания при МС и плацебо-контролираните клинични проучвания при УК средният брой лимфоцити се понижава до приблизително 45% от изходното ниво до 3-тия месец (приблизителен брой лимфоцити в кръвта  $0,8 \times 10^9/l$ ) и остава стабилен по време на лечението с озанимод. След спиране на озанимод 0,92 mg медианата на времето до възстановяване на лимфоцитите в периферната кръв до нормалния диапазон е приблизително 30 дни, като при приблизително от 80% до 90% от пациентите те се възстановяват до нормалното ниво в рамките на 3 месеца (вж. точки 4.4 и 4.8).

##### *Намаляване на фекалния калпротектин (FCP)*

При пациенти с УК лечението с озанимод води до намаляване на възпалителния маркер, фекален калпротектин (FCP) по време на индукционния период, който след това се запазва през целия период на поддържащо лечение.

##### *Сърдечна честота и ритъм*

Озанимод може да причини преходно понижаване на СЧ при започване на приложението (вж. точки 4.4 и 4.8). Този отрицателен хронотропен ефект е механистично свързан с активирането на GIRK каналите посредством стимулиране на  $5\text{IP}_1$  рецепторите от озанимод и неговите активни метаболити, което води до клетъчна хиперполяризация и понижена дразнимост с максимален ефект върху СЧ, наблюдавани в рамките на 5 часа след дозата. Поради неговия функционален антагонизъм със  $5\text{IP}_1$  рецепторите, схема за повишаване на дозата озанимод от 0,23 mg, последвано от 0,46 mg и 0,92 mg, последователно десенсибилизира GIRK каналите, докато се достигне поддържащата доза. След периода на повишаване на дозата с продължаващото приложение на озанимод СЧ се връща на изходното ниво.

#### *Потенциал за удължаване на QT интервала*

В едно рандомизирано, контролирано с положителна контрола и плацебо, задълбочено QT проучване с използване на 14-дневна схема за повишаване на дозата – 0,23 mg дневно за 4 дни, 0,46 mg дневно за 3 дни, 0,92 mg дневно за 3 дни и 1,84 mg дневно за 4 дни при здрави лица не се наблюдават данни за удължаване на QTc, което се демонстрира от горната граница на 95%-ия едностранен доверителен интервал (confidence interval, CI), която е под 10 ms. Анализът концентрация-QTc за озанимод и основните активни метаболити CC112273 и CC1084037 с използване на данни от друго проучване фаза 1 показва горната граница на 95% CI за получен от модел QTc (коригиран за плацебо и изходно ниво) под 10 ms при максимални концентрации, достигнати с дози озанимод  $\geq 0,92$  mg веднъж дневно.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Множествена склероза*

Озанимод е оценен в две рандомизирани, двойнослепи, двойномаскирани, паралелно групови, активно-контролирани клинични изпитвания с подобен дизайн и крайни точки при пациенти с пристъпно-ремитентна МС (ПРМС). Проучване 1, SUNBEAM, е 1-годишно проучване при пациенти, продължаващи определеното им лечение след месец 12, докато последният включен пациент завърши проучването. Проучване 2, RADIANCE, е 2-годишно проучване.

Дозата озанимод е 0,92 mg и 0,46 mg, прилагана перорално веднъж дневно, с начална доза 0,23 mg в дни 1-4, последвана от повишение до 0,46 mg в дни 5-7 и последвана от определената доза в ден 8 и след това. Дозата IFN  $\beta$ -1a, активният компаратор, е 30 mcg, прилагана интрамускулно веднъж седмично.

И двете проучвания включват пациенти с активно заболяване, дефинирано като претърпели поне един пристъп в рамките на предходната година или един пристъп в рамките на предходните две години, с данни за най-малко една усилена с гадолиний (GdE) лезия в предходната година, и които имат скор по Разширената скала за състоянието на инвалидизация (Expanded Disability Status Scale, EDSS) от 0 до 5,0.

Неврологични оценки са извършени на изходното ниво, на всеки 3 месеца и в момента на подозиран пристъп. ЯМР е извършен на изходното ниво (Проучвания 1 и 2), на 6 месеца (SUNBEAM), на 1 година (Проучвания 1 и 2) и на 2 години (RADIANCE).

Първичният резултат и от двете проучвания SUNBEAM и RADIANCE е честотата на пристъпите на годишна база (annualised relapse rate, ARR) през периода на лечение (минимум 12 месеца за SUNBEAM и 24 месеца за RADIANCE). Основните измерители за вторичните резултати включват 1) броя на нови или уголемяващи се хиперинтензивни T2 лезии на ЯМР за период от 12 и 24 месеца; 2) броя на усилените с гадолиний (GdE) T1 лезии на ЯМР на 12 и 24 месеца; и 3) времето до потвърдена прогресия на инвалидизацията, дефинирана като увеличение с най-малко 1 пункт по EDSS от изходното ниво, поддържано за 12 седмици. Потвърдената прогресия на инвалидизацията е оценена проспективно в сборен анализ на Проучвания 1 и 2.

В SUNBEAM 1346 пациенти са рандомизирани да получават озанимод 0,92 mg (n = 447), озанимод 0,46 mg (n = 451) или IFN  $\beta$ -1a i.m. (n = 448); 94% от лекуваните с озанимод 0,92 mg, 94% от лекуваните с озанимод 0,46 mg и 92% от лекуваните с IFN  $\beta$ -1a i.m. пациенти завършват проучването. В RADIANCE 1 313 пациенти са рандомизирани да получават



озанимод 0,92 mg (n = 433), озанимод 0,46 mg (n = 439) или IFN  $\beta$ -1a i.m. (n = 441); 90% от лекуваните с озанимод 0,92 mg, 85% от лекуваните с озанимод 0,46 mg и 85% от лекуваните с IFN  $\beta$ -1a i.m. завършват проучването. Включените в 2-те проучвания пациенти са на средна възраст 35,5 години (диапазон 18-55), 67% са жени, средното време от настъпването на симптомите на РС е 6,7 години. Медианата на скората по EDSS на изходното ниво е 2,5; приблизително една трета от пациентите са лекувани с болест-модифицираща терапия (БМТ), предимно интерферон или глатирамеров ацетат. На изходното ниво средният брой пристъпи през предходната година е 1,3, а 45% от пациентите са имали една или повече усилени с Gd T1 лезии (средно 1,7).

Резултатите за SUNBEAM и RADIANCE са дадени в Таблица 3. Ефикасността е демонстрирана за озанимод 0,92 mg, като дозовият ефект, наблюдаван за крайните точки на проучването, е показан в Таблица 3. Ефикасността на 0,46 mg е демонстрирана с по-малка точност, тъй като тази доза не показва значим ефект за първичната крайна точка в RADIANCE, когато се вземе предвид предпочитаната стратегия с негативен биомодел.

**Таблица 3: Основни клинични и ЯМР крайни точки при пациенти с РС от Проучване 1 - SUNBEAM и Проучване 2 - RADIANCE**

Крайни точки	SUNBEAM ( $\geq 1$ година)*		RADIANCE (2 години)	
	Озанимод 0,92 mg (n=447) %	IFN $\beta$ -1a i.m. 30 mcg (n=448) %	Озанимод 0,92 mg (n=433) %	IFN $\beta$ -1a i.m. 30 mcg (n=441) %
<b>Клинични крайни точки</b>				
Честота на пристъпите на годишна база (първична крайна точка) Относително понижение	0,181	0,350	0,172	0,276
	48% (p<0,0001)		38% (p<0,0001)	
Процент без пристъпи**	78% (p=0,0002) <sup>1</sup>	66%	76% (p=0,0012) <sup>1</sup>	64%
Процент с потвърдена на 3 месеца прогресия на инвалидизацията (Confirmed Disability Progression, CDP) <sup>† 2#</sup> Коефициент на риск (95% CI)	7,6% озанимод спр. 7,8% IFN $\beta$ -1a i.m. 0,95 (0,679; 1,330)			
Процент с потвърдена на 6 месеца CDP <sup>† 2</sup> Коефициент на риск (95% CI)	5,8% озанимод спр. 4,0% IFN $\beta$ -1a i.m. 1,413 (0,922; 2,165)			

<b>ЯМР крайни точки</b>				
Среден брой нови или увеличаващи се хиперинтензивни T2 лезии <sup>3</sup> на ЯМР Относително понижение	1,465	2,836	1,835	3,183
	48% (p<0,0001)		42% (p<0,0001)	
Среден брой усилен с Gd T1 лезии <sup>4</sup> Относително понижение	0,160	0,433	0,176	0,373
	63% (p<0,0001)		53% (p=0,0006)	

\* Средната продължителност е 13,6 месеца

\*\* Номинална p-стойност за крайните точки, невяклучени в йерархичния анализ и некоригирани за множественост

† Прогресия на инвалидизацията, дефинирана като повишение от 1 пункт по EDSS, потвърдено 3 месеца или 6 месеца по-късно

# В *post hoc* анализ на CDP на 6 месеца, който включва данни от откритото продължение (Проучване 3), е установено, че коефициентът на риск (95% CI) е 1,040 (0,730; 1,482.)

<sup>1</sup> Log rank тест

<sup>2</sup> Проспективно планиран сборен анализ на Проучвания 1 и 2

<sup>3</sup> В продължение на 12 месеца за Проучване 1 и в продължение на 24 месеца за Проучване 2

<sup>4</sup> На 12 месеца за Проучване 1 и за 24 месеца за Проучване 2

В SUNBEAM и RADIANCE лечението с озанимод 0,92 mg води до понижения на средната процентна промяна от изходното ниво в нормализирания мозъчен обем в сравнение с IFN бета-1a i.m. (съответно -0,41% спрямо -0,61% и -0,71% спрямо -0,94%, номинална p-стойност <0,0001 и за двете проучвания).

В проучванията са включени нелекувани с БМТ и лекувани преди пациенти с активно заболяване, дефинирано по клинични или образни характеристики. *Post hoc* анализите на популациите на пациенти с различна активност на заболяването на изходното ниво, включително активно и силно активно заболяване, показват, че ефикасността на озанимод за клиничните и образните крайни точки съответства на тази при общата популация.

#### Дългосрочни данни

Пациентите, които са завършили фаза 3 проучванията SUNBEAM и RADIANCE, могат да участват в открито разширено проучване (Проучване 3 - DAYBREAK). За всичките 751 пациенти, първоначално рандомизирани на озанимод 0,92 mg и лекувани в продължение на максимум 3 години, (коригираната) ARR е 0,124 след втората година от лечението.

#### Улцерозен колит

Ефикасността и безопасността на озанимод са оценени в две многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания [TRUENORTH-I (индукционен период) и TRUENORTH-M (период на поддържащо лечение)] при възрастни пациенти на възраст под 75 години с умерен до тежко активен улцерозен колит. В TRUENORTH-I са включени пациенти, които са рандомизирани 2:1 на 0,92 mg озанимод или плацебо. 10-седмичният индукционен период (TRUENORTH-I) е последван от 42-седмичен период на поддържащо лечение с рандомизирано оттегляне (TRUENORTH-M) за общо 52 седмици терапия. Озанимод е прилаган като монотерапия (т.е. без съпътстваща употреба на биологични средства и некортикостероидни имunosупресори) за УК.

Проучването включва пациенти с умерено до тежко активен улцерозен колит, дефиниран като скор по Mayo от 6 до 12 на изходно ниво (седмица 0), включително субскор за ендоскопия по Mayo  $\geq$  2.

#### *TRUENORTH-I (индукционно проучване)*

При TRUENORTH-I пациентите са рандомизирани или за 0,92 mg озанимод, прилаган перорално веднъж дневно (n=429), или на плацебо (n=216), започвайки с титриране на дозата (вж. точка 4.2). Пациентите получават съпътстващо аminosалицилати (напр. месалазин 71%;

сулфасалазин 13%) и/или перорални кортикостероиди (33%) с установена доза преди и по време на индукционния период.

30% от пациентите имат неадекватен отговор, загуба на отговор или непоносимост към TNF блокери. От тези пациенти с предшестваща биологична терапия 63% получават поне две или повече биологични лекарства, включително TNF блокери; 36% не се повлияват от нито един TNF блокер; при 65% има загуба на отговор към TNF блокер; 47% получават блокер на интегриновите рецептори (напр. ведолизумаб). 41% от пациентите не получават отговор и/или имат непоносимост към имуномодулатори. На изходното ниво пациентите имат медиана на скората по Mayo 9, като 65% от пациентите имат оценка по-малка или равна на 9, а 35% имат повече от 9.

Първичната крайна точка е клинична ремисия на седмица 10, а основните вторични крайни точки на седмица 10 са клиничен отговор, подобрене на резултата от ендоскопия и заздравяване на лигавицата.

Значително по-голяма част от пациентите, лекувани с озанимод, постигат клинична ремисия, клиничен отговор, подобрене на резултата от ендоскопията и заздравяване на лигавицата в сравнение с пациентите с плацебо на седмица 10, както е показано в Таблица 4.

**Таблица 4: Дял на пациентите, постигнали крайните точки за ефикасност в индукционния период от TRUENORTH-I (на седмица 10)**

	Озанимод 0,92 mg (N=429) <sup>c</sup>		Плацебо (N=216) <sup>c</sup>		Разлика в лечението % <sup>a</sup> (95% ДИ)
	n	%	n	%	
<b>Клинична ремисия<sup>b</sup></b>	<b>79</b>	<b>18%</b>	<b>13</b>	<b>6%</b>	<b>12%</b> <b>(7,5; 17,2)<sup>c</sup></b>
Без предшестваща експозиция на TNF блокер	66/299	22%	10/151	7%	
С предшестваща експозиция на TNF блокер	13/130	10%	3/65	5%	
<b>Клиничен отговор<sup>b</sup></b>	<b>205</b>	<b>48%</b>	<b>56</b>	<b>26%</b>	<b>22%</b> <b>(14,4; 29,3)<sup>c</sup></b>
Без предшестваща експозиция на TNF блокер	157/299	53%	44/151	29%	
С предшестваща експозиция на TNF блокер	48/130	37%	12/65	19%	
<b>Подобрене в резултата от ендоскопия<sup>f</sup></b>	<b>117</b>	<b>27%</b>	<b>25</b>	<b>12%</b>	<b>16%</b> <b>(9,7; 21,7)<sup>c</sup></b>
Без предшестваща експозиция на TNF блокер	97/299	32%	18/151	12%	
С предшестваща експозиция на TNF блокер	20/130	15%	7/65	11%	
<b>Заздравяване на лигавицата<sup>d</sup></b>	<b>54</b>	<b>13%</b>	<b>8</b>	<b>4%</b>	<b>9%</b> <b>(4,9; 12,9)<sup>ж</sup></b>
Без предшестваща експозиция на TNF блокер	47/299	16%	6/151	4%	
С предшестваща експозиция на TNF блокер	7/130	5%	2/65	3%	

ДИ = доверителен интервал; TNF = тумор некротизиращ фактор.

<sup>a</sup> Разлика в лечението (коригирана за фактори на стратификация при предишна експозиция на TNF блокер и употреба на кортикостероиди на изходното ниво).

<sup>b</sup> Клиничната ремисия се определя като: RBS [субкор за ректално кървене] = 0, SFS [субкорове за честотата на изхожданията] ≤ 1 (и намаляване с ≥ 1 точка спрямо изходните SFS) и субкор от ендоскопията ≤ 1 точка без лесна ранимост.

<sup>в</sup> Клиничният отговор се определя като намаление с  $\geq 2$  точки и  $\geq 35\%$  спрямо изходното ниво по скалата от 9 точки по Mayo, както и намаляване с  $\geq 1$  точка спрямо изходното ниво на RBS или абсолютен RBS от  $\leq 1$  точка.

<sup>г</sup> Подобрието на резултата от ендоскопия се определя като ендоскопска оценка по Mayo  $\leq 1$  без лесна ранимост.

<sup>а</sup> Заздравяване на лигавицата, дефинирано както като скор на ендоскопския резултат по Mayo  $\leq 1$  точка без лесна ранимост, така и хистологична ремисия (скор по индекса на Geboes  $< 2,0$ , показващ липса на неутрофили в епителните крипти или lamina propria, без увеличаване на еозинофилите, и без разрушаване на криптите, ерозии, улцерации или грануляционна тъкан).

<sup>с</sup>  $p < 0,0001$ .

<sup>ж</sup>  $p < 0,001$ .

### *Ректално кървене (rectal bleeding, RBS) и субскорове за честота на изхожданията (stool frequency subscores SFS)*

Наблюдава се намаляване на ректалното кървене и на субскорове за честота на изхожданията още през седмица 2 (т.е. 1 седмица след завършване на необходимото 7-дневно титриране на дозата) при пациентите, лекувани с озанимод. Номинално значително по-голям дял от участниците получават симптоматична ремисия, определена като RBS=0 и SFS  $\leq 1$  и намаляване от изходното ниво  $\geq 1$  с озанимод 0,92 mg отколкото с плацебо на Седмица 5 (27% спрямо 15%) и на Седмица 10 от индукционния период (37,5% спрямо 18,5%).

Пациентите, които имат понижение от изходното ниво на SFS и/или RBS най-малко 1 точка, но не постигат клиничен отговор или клинична ремисия на седмица 10 от TRUENORTH-I, имат повишена степен на симптоматична ремисия след допълнителни 5 седмици лечение с озанимод, 21% (26/126). Честотата на симптоматична ремисия при тези пациенти продължава да се повишава през допълнителни 46 седмици лечение, 50% (41/82).

### *TRUENORTH-M (проучване в периода на поддържащо лечение)*

За да бъдат рандомизирани по време на периода на поддържащо лечение на проучването (TRUENORTH-M), пациентите трябва да получат озанимод 0,92 mg и да имат клиничен отговор на седмица 10 от индукционния период. Пациентите може да са от TRUENORTH-I или от група, която получава озанимод 0,92 mg открито. Пациентите са (повторно) рандомизирани двойно-сляпо (1:1) да получават или озанимод 0,92 mg (n=230), или плацебо (n=227) в продължение на 42 седмици. Общата продължителност на проучването е 52 седмици, в които са включени както индукционния период, така и по време на периода на поддържащо лечение. Оценките за ефикасност са на седмица 52. Необходимо е съпътстващо приложение на аminosалицилати, за да останат стабилни до седмица 52. Пациентите със съпътстващо приложение на кортикостероиди е трябвало да намалят постепенно дозата си при влизане в периода на поддържащо лечение.

При включване в проучването 35% от пациентите са в клинична ремисия, 29% са на кортикостероиди и 31% преди това са лекувани с TNF блокери.

Както е показано в Таблица 5, първичната крайна точка е дялът на пациентите в клинична ремисия на седмица 52. Основните вторични крайни точки на седмица 52 са дял на пациентите с клиничен отговор, подобрието в резултата от ендоскопия, поддържане на клинична ремисия на седмица 52 при подгрупата от пациенти в ремисия на седмица 10, клинична ремисия без кортикостероиди, заздравяване на лигавицата и трайна клинична ремисия.

**Таблица 5: Дял на пациентите, постигнали крайните точки за ефикасност в периода на поддържащо лечение от TRUENORTH-M (на седмица 52)**

	Озанимод 0,92 mg N=230		Плацебо N=227		Разлика в лечението % <sup>а</sup> (95% ДИ)
	n	%	n	%	
<b>Клинична ремисия<sup>б</sup></b>	<b>85</b>	<b>37%</b>	<b>42</b>	<b>19%</b>	<b>19%</b> <b>(10,8; 26,4)<sup>в</sup></b>
Без предшестваща експозиция на	63/154	41%	35/158	22%	

TNF блоккер					
С предшестваща експозиция на TNF блоккер	22/76	29%	7/69	10%	
<b>Клиничен отговор<sup>b</sup></b>	<b>138</b>	<b>60%</b>	<b>93</b>	<b>41%</b>	<b>19% (10,4; 28,0)<sup>ii</sup></b>
Без предшестваща експозиция на TNF блоккер	96/154	62%	76/158	48%	
С предшестваща експозиция на TNF блоккер	42/76	55%	17/69	25%	
<b>Подобрение в резултата от ендоскопията<sup>f</sup></b>	<b>105</b>	<b>46%</b>	<b>60</b>	<b>26%</b>	<b>19% (11,0; 27,7)<sup>ii</sup></b>
Без предшестваща експозиция на TNF блоккер	77/154	50%	48/158	30%	
С предшестваща експозиция на TNF блоккер	28/76	37%	12/69	17%	
<b>Поддържане на клинична ремисия на седмица 52 в подгрупата пациенти в ремисия на седмица 10<sup>a</sup></b>	<b>41/79</b>	<b>52%</b>	<b>22/75</b>	<b>29%</b>	<b>24% (9,1; 38,6)<sup>k</sup></b>
Без предшестваща експозиция на TNF блоккер	37/64	58%	19/58	33%	
С предшестваща експозиция на TNF блоккер	4/15	27%	3/17	18%	
<b>Клинична ремисия без кортикостероиди<sup>e</sup></b>	<b>73</b>	<b>32%</b>	<b>38</b>	<b>17%</b>	<b>15% (7,8; 22,6)<sup>ii</sup></b>
Без предшестваща експозиция на TNF блоккер	55/154	36%	31/158	20%	
С предшестваща експозиция на TNF блоккер	18/76	24%	7/69	10%	
<b>Заздравяване на лигавицата<sup>ж</sup></b>	<b>68</b>	<b>30%</b>	<b>32</b>	<b>14%</b>	<b>16% (8,2; 22,9)<sup>ii</sup></b>
Без предшестваща експозиция на TNF блоккер	51/154	33%	28/158	18%	
С предшестваща експозиция на TNF блоккер	17/76	22%	4/69	6%	
<b>Трайна клинична ремисия<sup>з</sup></b>	<b>41</b>	<b>18%</b>	<b>22</b>	<b>10%</b>	<b>8% (2,8; 13,6)<sup>ii</sup></b>
Без предшестваща експозиция на TNF блоккер	37/154	24%	19/158	12%	
С предшестваща експозиция на TNF блоккер	4/76	5%	3/69	4%	

ДИ = доверителен интервал; TNF = тумор некротизиращ фактор.

<sup>a</sup> Разлика в лечението (коригирана за фактори на стратификация на клиничната ремисия и съпътстващата употреба на кортикостероиди на седмица 10).

<sup>b</sup> Клиничната ремисия се определя като: RBS [субскор за ректално кървене] = 0 точки и SFS [субскорове за честотата на изхожданията] ≤ 1 точка (и намаляване с ≥ 1 точка спрямо изходните SFS) и субскор от ендоскопията ≤ 1 точка без лесна ранимост.

<sup>c</sup> Клиничния отговор се определя като: намаление с ≥ 2 точки и ≥ 35% спрямо изходното ниво по скалата от 9 точки по Mayo, както и намаляване с ≥ 1 точка спрямо изходното ниво на RBS или абсолютен RBS от ≤ 1 точка.

<sup>f</sup> Подобрението в резултата от ендоскопията се определя като: подскор от ендоскопията ≤ 1 точка без лесна ранимост.

<sup>a</sup> Поддържане на ремисия, дефинирана като клинична ремисия на седмица 52 в подгрупата пациенти в клинична ремисия на седмица 10.

<sup>e</sup> Ремисия без кортикостероиди се определя като клинична ремисия на седмица 52, като кортикостероиди не са употребявани ≥ 12 седмици.

<sup>ж</sup> Заздравяването на лигавицата, дефинирано както като скор на ендоскопския резултат по Mayo ≤ 1 точка без лесна ранимост, така и като хистологична ремисия (скор по индекса на Geboes < 2,0, показващ липса на неутрофили в епителните крипти или lamina propria, без увеличаване на еозинофилите и без разрушаване на криптите, ерозии, улцерации или грануляционна тъкан)

<sup>†</sup>Трайната клинична ремисия се дефинира като клинична ремисия на седмица 10 и на седмица 52 при всички участници, които са включени в поддържащия период.

<sup>‡</sup>p<0,0001.

<sup>§</sup>p<0,001.

<sup>¶</sup>p=0,0025.

<sup>\*\*</sup>p=0,0030.

### Заздравяване на лигавицата без стероиди и симптоматична ремисия (2 компонента) без стероиди

Значително по-голям дял от пациентите, лекувани непрекъснато с озанимод 0,92 mg, спрямо повторно рандомизираните на плацебо получават симптоматична ремисия без кортикостероиди (най-малко 12 седмици) (42,2% озанимод спрямо 30,4% плацебо) и подобрене на резултата от ендоскопия без кортикостероиди (най-малко 12 седмици) (40,0% озанимод спрямо 23,3% плацебо) на седмица 52.

### Хистологична ремисия на седмица 10 и 52

Хистологичната ремисия (дефинирана като скор по индекса на Geboes < 2,0 точки) е оценена на седмица 10 от TRUENORTH-I и на седмица 52 от TRUENORTH-M. На седмица 10 значително по-голям дял от пациентите, лекувани с озанимод 0,92 mg, постигат хистологична ремисия (18%) в сравнение с пациентите на плацебо (7%). На седмица 52 се наблюдава поддържане на този ефект при значително по-голям дял от пациентите в хистологична ремисия, лекувани с озанимод 0,92 mg (34%), в сравнение с пациентите на плацебо (16%).

### Дългосрочни данни

Пациентите, които не постигат клиничен отговор в края на индукционния период, които имат загуба на отговор по време на периода на поддържащо лечение или завършват проучването TRUENORTH, са подходящи да бъдат включени в открито продължение на проучването (ОПП) и да получават 0,92 mg озанимод. Сред пациентите, които са включени в ОПП, клинична ремисия, клиничен отговор, подобрене на резултатите от ендоскопия и симптоматична ремисия общо взето се поддържат до седмица 142. В това продължение на проучването не са установени нови съображения по отношение на безопасността при пациенти с улцерозен колит (със средна продължителност на лечението 22 месеца).

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с озанимод в една или повече подгрупи на педиатричната популация при МС и УК (вж. точка 4.2).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Озанимод се метаболизира екстензивно при хора, така че образува редица циркулиращи активни метаболити, включително два основни активни метаболита, CC112273 и CC1084037, с подобна активност и селективност за S1P<sub>1</sub> и S1P<sub>5</sub> като изходното вещество. Максималната плазмена концентрация (C<sub>max</sub>) и площта под кривата (AUC) на озанимод, CC112273 и CC1084037 се повишават пропорционално в дозовия диапазон на озанимод от 0,46 mg до 0,92 mg (0,5 до 1 път препоръчителната доза). След приложение на многократни дози приблизително 94% от експозицията на циркулиращите общо активни вещества се дължи на озанимод (6%), CC112273 (73%) и CC1084037 (15%). При доза 0,92 mg перорално веднъж дневно при ПРМС средногеометричната стойност [коефициент на вариация (CV%)] на C<sub>max</sub> и AUC<sub>0-24h</sub> в стационарно състояние са съответно 231,6 pg/ml (37,2%) и 4 223 pg\*h/ml (37,7%) за озанимод и съответно 6 378 pg/ml (48,4%) и 132 861 pg\*h/ml (45,6%) за CC112273. C<sub>max</sub> и AUC<sub>0-24h</sub> за CC1084037 са приблизително 20% от стойностите за CC112273. Факторите, които влияят на CC112273, са приложими за CC1084037, тъй като те са взаимно превръщащи се метаболити. Популационният фармакокинетичен анализ показва, че няма значими разлики в тези фармакокинетични параметри при пациенти с рецидивиреща МС или УК.

## Абсорбция

$T_{\max}$  за озанимод е приблизително 6–8 часа.  $T_{\max}$  за CC112273 е приблизително 10 часа. Приложението на озанимод с храна с високо съдържание на мазнини и калории няма ефект върху експозицията на озанимод ( $C_{\max}$  и AUC). Ето защо озанимод може да се приема без оглед на храненето.

## Разпределение

Средният (CV%) привиден обем на разпределение на озанимод ( $V_z/F$ ) е 5 590 l (27%), което показва екстензивно разпределение в тъканите. Свързването на озанимод с човешките плазмени протеини е приблизително 98,2%. Свързването на CC112273 и CC1084037 с човешките плазмени протеини е съответно приблизително 99,8% и 99,3%.

## Биотрансформация

Озанимод се метаболизира в голяма степен чрез множество пътища на биотрансформация, включително алдехид дехидрогеназа и алкохол дехидрогеназа (ALDH/ADH), цитохром P450 (CYP) изоформи 3A4 и 1A1 и чревната микрофлора, като никоя отделна ензимна система не преобладава в общия метаболизъм. След многократно приложение AUC на двата основни активни метаболита CC112273 и CC1084037 превишава AUC на озанимод съответно 13 пъти и 2,5 пъти. *In vitro* проучванията показват, че моноаминооксидаза В (MAO-B) е причината за образуването на CC112273 (посредством междинен второстепенен активен метаболит RP101075), докато CYP2C8 и оксиредуктазите участват в метаболизма на CC112273. CC1084037 се образува директно от CC112273 и претърпява обратим метаболизъм до CC112273. Взаимното превръщане между тези 2 активни метаболита се медуира от карбонил редуктази (carbonyl reductases, CBR), алдо-кето редуктаза (aldo-keto reductase, AKR) 1C1/1C2 и/или 3 $\beta$ - и 11 $\beta$ -хидроксистероид дехидрогеназа (hydroxysteroid dehydrogenase, HSD).

## Елиминиране

Средният (CV%) привиден перорален клирънс на озанимод е приблизително 192 l/h (37%). Средният (CV%) плазмен полуживот ( $t_{1/2}$ ) на озанимод е приблизително 21 часа (15%). Стационарно състояние на озанимод се достига в рамките на 7 дни, като изчисленият коефициент на кумулиране след многократно перорално приложение на 0,92 mg веднъж дневно е приблизително 2.

Базираният на модела среден (CV%) ефективен полуживот ( $t_{1/2}$ ) на CC112273 е приблизително 11 дни (104%) при пациенти с РМС със средно (CV%) време до стационарно състояние приблизително 45 дни (45%) и коефициент на кумулиране приблизително 16 (101%), което показва преобладаване на CC112273 над озанимод. Плазмените нива на CC112273 и неговия пряк, взаимно превръщаш се метаболит CC1084037 намаляват успоредно в терминалната фаза, като дават подобни  $t_{1/2}$  и за двата метаболита. Очаква се достигането на стационарно състояние и коефициентът на кумулиране за CC1084037 да са подобни на CC112273.

След еднократна перорална доза 0,92 mg [ $^{14}$ C]-озанимод приблизително 26% и 37% от радиоактивността се откриват съответно в урината и фецеса, съставени предимно от неактивни метаболити. Концентрациите на озанимод, CC112273 и CC1084037 в урината са незначителни, което показва, че бъбречният клирънс не е важен път за екскретирание на озанимод, CC112273 и CC1084037.

## Фармакокинетика при специални групи пациенти

### *Бъбречно увреждане*

В едно изпитване специално при бъбречно увреждане след единична перорална доза 0,23 mg озанимод експозициите ( $AUC_{\text{last}}$ ) на озанимод и CC112273 са съответно приблизително

27% по-високи и 23% по-ниски при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (n = 8) в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция (n = 8). На базата на това изпитване бъбречното увреждане няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на озанимод или CC112273. Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

#### *Чернодробно увреждане*

В едно изпитване специално при чернодробно увреждане след единична перорална доза 0,23 mg озанимод експозициите ( $AUC_{last}$ ) на озанимод и CC112273 са съответно приблизително 11% по-ниски и 31% по-ниски при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh; n = 8) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция (n = 7). Експозициите ( $AUC_{last}$ ) на озанимод и CC112273 са съответно приблизително 27% по-високи и 33% по-ниски при пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh; n = 8) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция (n = 8). Тези разлики не се считат клинично значими. Фармакокинетиката на озанимод не е оценена при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (клас А и В по Child-Pugh). Употребата при пациенти с тежко чернодробно увреждане е противопоказана (клас С по Child-Pugh) (вж. точка 4.3).

#### *Старческа възраст*

Популационният фармакокинетичен анализ показва, че експозицията в стационарно състояние ( $AUC$ ) на CC112273 при пациенти над 65-годишна възраст е приблизително с 3 - 4% по-голяма от пациентите на възраст 45 - 65 години и с 27% по-голяма от възрастните пациенти под 45-годишна възраст. Няма значима разлика във фармакокинетиката при пациенти в старческа възраст.

#### Педиатрична популация

Липсват данни за приложението на озанимод на педиатрични пациенти или пациенти юноши (< 18-годишна възраст).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В токсикологични проучвания с многократни дози при мишки (до 4 седмици), плъхове (до 26 седмици) и маймуни (до 39 седмици) озанимод подчертано засяга лимфоидната система (лимфопения, лимфоидна атрофия и понижен антияло-отговор) и повишава теглото на белите дробове и честотата на мононуклеарни алвеоларни инфилтрати, което съответства на неговата основна активност на ниво  $5\alpha$  рецептори (вж. точка 5.1). При нивата без наблюдавани нежелани реакции в проучвания за хронична токсичност системните експозиции на диспропорционалните основни активни и персистентни човешки метаболити CC112273 и CC1084037 (вж. точка 5.2), и дори общо на активните вещества при хора (озанимод в комбинация със споменатите метаболити), са по-ниски отколкото очакваните при пациенти при максималната доза при хора 0,92 mg озанимод.

#### Генотоксичност и канцерогенност

Озанимод и неговите основни активни метаболити при хора не показват генотоксичен потенциал *in vitro* и *in vivo*.

Озанимод е оценен за канцерогенност в 6-месечното биологично изследване при мишки Tg.rasH2 и двугодишното биологично изследване при плъхове. В двугодишното биологично изследване при плъхове няма свързани с лечението тумори при нито една от дозите озанимод. Експозицията на метаболитите обаче при най-високата изпитвана доза е 62% от експозицията при хора на CC112273 и 18% от експозицията при хора на CC1084037 за максималната клинична доза 0,92 mg озанимод.



В 6-месечното проучване при мишки Tg.rasH2 честотата на хемангиосаркоми се повишава по статистически значим и свързан с дозата начин. При ниската доза (8 mg/kg/ден) честотата на хемангиосаркоми се повишава статистически значимо при мъжките, а също и при женските, и при женските при средните и високите дозови нива (25 mg/kg/ден и 80 mg/kg/ден) в сравнение със съответните контроли. За разлика от плъховете и хората агонизмът на S1P<sub>1</sub> рецептора при мишки води до устойчиво производство на плацентарен растежен фактор 2 (placental growth factor 2, PLGF2) и впоследствие до персистиращи митози на васкуларните ендотелни клетки, потенциално водещи до специфичните за вида хемангиосаркоми, наблюдавани при агонисти на S1P<sub>1</sub>. Следователно, свързаните с агонизъм на S1P<sub>1</sub> рецептора хемангиосаркоми при мишки могат да бъдат специфични за вида и да не прогнозираат риск при хора.

В проучването при мишки Tg.rasH2 няма други свързани с лечението тумори при нито една от дозите. При най-ниската изпитвана доза експозицията при Tg.rasH2 мишки на диспропорционалните два основни активни човешки метаболита за CC112273 е 2,95 пъти, а за CC1084037 1,4 пъти над експозицията при хора при максималната клинична доза 0,92 mg озанимод.

### Репродуктивна токсичност

Озанимод няма ефект върху фертилитета при мъжки и женски животни до приблизително 150 пъти системната експозиция на активните вещества общо (комбинация на озанимод и метаболитите CC112273 и CC1084037) при максималната доза при хора 0,92 mg озанимод. Ембриофеталното развитие се повлиява негативно от третирането с озанимод на майките при ниски (плъхове) или липса (зайци) на граници на безопасност на базата на сравнение на системните експозиции на активните вещества общо, което води до ембрионална смъртност и тератогенност (генерализиран оток/анасарка и неправилно позиционирани тестиси при плъхове, неправилно позиционирани каудални прешлени и малформации на големите съдове при зайци). Съдовите находки при плъхове и зайци съответстват на очакваната фармакология на S1P<sub>1</sub>.

Пре- и постнаталното развитие не се повлиява от приложението на озанимод до системна експозиция 5,6 пъти системната експозиция на активните вещества общо при максималната доза при хора 0,92 mg озанимод. Озанимод и неговите метаболити се откриват в млякото на плъхове.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат

#### Състав на капсулата

*Zeposia 0,23 mg и 0,46 mg*  
Желатин  
Титанов диоксид (E171)  
Жълт железен оксид (E172)  
Черен железен оксид (E172)  
Червен железен оксид (E172)

*Zeposia 0,92 mg*

Желатин

Титанов диоксид (E171)

Жълт железен оксид (E172)

Червен железен оксид (E172)

#### Печатно мастило

Шеллак (E904)

Железен оксид, черен (E172)

Пропиленгликол (E1520)

Амоняк, концентриран разтвор (E527)

Калиев хидроксид (E525)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистери от поливинилхлорид (PVC)/полихлоротрифлуороетилен (PCTFE)/алуминиево фолио.

Опаковка за започване на лечението: Zeposia 0,23 mg и 0,46 mg

Опаковка от 7 твърди капсули (4 x 0,23 mg, 3 x 0,46 mg)

Опаковка за поддържащо лечение: Zeposia 0,92 mg

Опаковка от 28 или 98 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Ирландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Опаковка за започване на лечението - Zeposia 0,23 mg/0,46 mg твърди капсули

EU/1/20/1442/001 (Опаковка от 7 твърди капсули)

Опаковка за поддържащо лечение - Zeposia 0,92 mg твърди капсули

EU/1/20/1442/002 (Опаковка от 28 твърди капсули)

EU/1/20/1442/003 (Опаковка от 98 твърди капсули)

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 20 май 2020 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

### **• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Zerosia във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините за разпространение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

ПРУ ще осигури във всяка държава членка (ДЧ), където Zerosia се предлага на пазара, на всички медицински специалисти, които възнамеряват да предписват Zerosia, да бъде предоставен Информационен пакет за медицинския специалист, съдържащ следното:

- Информация за това къде да се намери последната кратка характеристика на продукта (КХП);
- Контролен списък за медицинския специалист;
- Ръководство за пациента/болногледача;
- Напомняща карта на пациента, специално по отношение на бременност.

### **Контролен списък за медицинския специалист**

Контролният списък за медицинския специалист трябва да съдържа следната основна информация:

- Повишаване на дозата при започване на лечението
  - Започнете лечението с 0,23 mg веднъж дневно в Дни 1-4, след това повишете дозата до 0,46 mg веднъж дневно в Дни 5-7. След 7-дневното повишаване на дозата тя е 0,92 mg веднъж дневно, като се започне в Ден 8.
- Подновяване на терапията след прекъсване на лечението
  - Препоръчва се същата схема за повишаване на дозата, която е описана по-горе, когато лечението бъде прекъснато за:
    - 1 ден или повече по време на първите 14 дни от лечението
    - повече от 7 последователни дни между Ден 15 и Ден 28 от лечението
    - повече от 14 последователни дни след Ден 28 от лечението.
- Ако прекъсването на лечението е с по-кратка продължителност от дадената по-горе, лечението трябва да бъде продължено със следващата планирана доза по схемата.
- Изисквания за мониторинг при започване на лечението:
  - Преди първата доза
    - Направете електрокардиограма (ЕКГ) на изходното ниво преди първата доза Zerosia;
    - Вземете предвид скорошни (в рамките на последните 6 месеца) резултати от изследване на чернодробната функция за нива на трансаминазите и билирубина;
    - Вземете предвид скорошни (в рамките на 6 месеца или след спиране на предишна терапия) резултати от пълната кръвна картина, включително брой лимфоцити;
    - Уредете да бъде направена офталмологична оценка преди започване на лечението със Zerosia при пациенти със захарен диабет, увеит или анамнеза за заболяване на ретината.
    - Преди започване на лечението със Zerosia при жените с детороден потенциал трябва да бъде потвърден негативен резултат от тест за бременност.
  - До 6 часа след първата доза при пациенти, за които е необходим мониторинг при първата доза
    - При пациенти с определени вече съществуващи сърдечни заболявания (сърдечната честота в покой <55 удара в минута, AV блок втора степен [Mobitz тип I] или анамнеза за инфаркт на миокарда или сърдечна недостатъчност)
      - Проследявайте в продължение на 6 часа след първата доза Zerosia за признаци и симптоми на симптоматична брадикардия, като ежечасно измервате пулса и кръвното налягане
      - Направете ЕКГ преди и в края на 6-часовия период на наблюдение.
    - В следните ситуации може да е необходимо по-продължително наблюдение, ако на 6-тия час след дозата
      - сърдечната честота е под 45 удара в минута

- сърдечната честота е с най-ниска стойност след дозата, което предполага, че максималното понижение на сърдечната честота може все още да не е настъпило
  - има данни за ново развитие на AV блок втора или по-висока степен при направената ЕКГ 6 часа след дозата
  - QTc интервалът е  $\geq 500$  msec
- Когато Zeposia се започва при пациенти със:
    - анамнеза за сърдечен арест, мозъчно-съдово заболяване, неконтролирана хипертония или тежка нелекувана сънна апнея, анамнеза за рекурентен синкоп или симптоматична брадикардия;
    - вече съществуващо значително удължаване на QT интервала (QTc повече от 500 msec) или други рискове за удължаване на QT и пациенти на лекарствени продукти, различни от бета блокери и блокери на калциевите канали, които могат да потенцират брадикардия;
    - използвани в момента антиаритмични лекарствени продукти клас Ia (напр. квинидин, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол);
 Преди започване на Zeposia трябва да се направи консултация с кардиолог, за да се определи дали е безопасно да се започне Zeposia и да се определи най-подходящата стратегия за наблюдение.
- Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се започва Zeposia при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че понижават сърдечната честота.
- Zeposia е противопоказан при пациенти със:
    - Състояние на имунна недостатъчност, предразполагащо към системни опортюнистични инфекции;
    - Тежки активни инфекции, активни хронични инфекции като хепатит и туберкулоза;
    - Активни злокачествени заболявания;
    - Тежко чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh);
    - Инфаркт на миокарда (ИМ), нестабилна стенокардия, инсулт, преходна исхемична атака (ПИА), декомпенсирана сърдечна недостатъчност, изискваща хоспитализация, или клас III/IV сърдечна недостатъчност по Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association – NYHA) през последните 6 месеца;
    - Анамнеза за или наличие на AV блок втора степен тип II или AV блок трета степен или синдром на болния синусов възел, освен ако пациентът има функциониращ пейсмейкър;
    - По време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция;
    - Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Zeposia понижава броя на лимфоцитите в периферната кръв. Пълната кръвна картина (ПКК) трябва да се провери при всички пациенти преди започване (в рамките на 6 месеца или след спиране на предхождаща терапия) и да се проследява периодично по време на лечението със Zeposia. Лечението трябва да се прекъсне, ако броят лимфоцити бъде потвърден като  $< 0,2 \times 10^9/l$ , а повторно започване на Zeposia може да се обмисли, ако нивото достигне  $> 0,5 \times 10^9/l$ .
- Zeposia има имunosупресивен ефект, който предразполага пациентите към риск от инфекции, включително опортюнистични инфекции, и може да повиши риска от развитие на злокачествени заболявания, включително на кожата. Пациентите трябва внимателно да бъдат наблюдавани, особено онези със съпътстващи заболявания или

- известни фактори, като например предишна имunosупресивна терапия. Ако се подозира този риск, трябва да се обмисли спиране на лечението за всеки индивидуален случай.
- Започването на лечението при пациенти с тежка активна инфекция трябва да се отложи, докато инфекцията отшуми. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението с озанимод по време на сериозни инфекции. Антинеопластични средства, имуномодулатори или некортикостероидни имunosупресори не трябва да се прилагат едновременно поради риска от адитивни ефекти върху имунната система.
  - Препоръчва се бдителност за базално-клетъчен карцином и други кожни неоплазми. Предупредете пациентите да не се излагат на слънчева светлина без защита. Те не трябва да получават съпътстваща фототерапия с UV-B-лъчи или PUVA-фотохимиотерапия.
- Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да съобщават признаци и симптоми на инфекции на предписващия лекар по време на и до 3 месеца след спиране на лечението със Zeposia.
    - Трябва да се извърши своевременна диагностична оценка при пациентите със симптоми на инфекция, докато получават или в рамките на 3 месеца след спиране на лечението със Zeposia.
    - Предписващите лекари трябва да са бдителни за клинични симптоми, включително неочаквани неврологични или психични симптоми или находки при ЯМР, които предполагат ПМЛ. Ако се подозира ПМЛ, трябва да се извърши цялостен физикален и неврологичен преглед (включително по възможност ЯМР) и лечението със Zeposia трябва да се прекъсне, докато се изключи ПМЛ. Ако бъде потвърдена ПМЛ, лечението със Zeposia трябва да се прекрати.
    - Трябва да се избягва употребата на живи атенюирани ваксини по време на и до 3 месеца след спиране на лечението със Zeposia. Проверете статуса на антителата срещу вируса на варицела зостер (VZV) при пациентите без потвърдена от медицински специалист анамнеза за варицела или документиран пълен курс на ваксинация срещу варицела. Ако са негативни, се препоръчва ваксинация срещу VZV най-малко 1 месец преди започване на лечението със Zeposia.
  - Zeposia е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.
    - Преди започване на лечението при жени с детероден потенциал трябва да бъде потвърден негативен резултат от тест за бременност. Тестът трябва да се повтаря на подходящи интервали.
    - Жени с детероден потенциал трябва да бъдат информирани преди започване на лечението за рисковете от Zeposia за фетуса, за което помага Напомнящата карта на пациента, специално по отношение на бременност.
    - Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението със Zeposia и за най-малко 3 месеца след спиране на лечението със Zeposia.
    - Zeposia трябва да се спре 3 месеца, преди да се планира бременност.
    - Жените не трябва да забременяват, докато са на лечение. Ако жена забременее, докато е на лечение, Zeposia трябва да се спре. Трябва да се даде медицински съвет относно риска от вредни ефекти за фетуса, свързани с лечението със Zeposia, и да се извършат ехографски прегледи.
    - Активността на заболяването може евентуално да се възобнови, когато лечението със Zeposia бъде прекратено поради бременност или планиране на бременност.
  - Чернодробната функция (нива на трансаминазите и билирубина) трябва да се проследява на Месеци 1, 3, 6, 9 и 12 по време на терапията със Zeposia и периодично след това.
  - Кръвното налягане трябва да се проследява редовно по време на лечението със Zeposia.



- На пациентите, които показват зрителни симптоми на макулен едем, трябва да бъде направена оценка и при потвърждаване лечението с озанимод трябва да се прекрати. На пациентите със захарен диабет, увеит или анамнеза за заболяване на ретината трябва да бъде направена офталмологична оценка преди започване на лечението с озанимод и последващи оценки, докато получават терапия.
- Предписващите лекари трябва да предоставят на пациентите/болногледачите ръководството за пациента/болногледача и Напомнящата карта на пациента, специално по отношение на бременност

### **Ръководство за пациента/болногледача**

Ръководството за пациента/болногледача трябва да съдържа следната основна информация:

- Какво представлява Zerosia и как действа;
- Какво представлява множествената склероза;
- Какво представлява улцерозният колит;
- Пациентите трябва да прочетат внимателно листовката, преди да започнат лечението, и трябва да я запазят, в случай че трябва отново да правят справки с нея по време на лечението;
- Значението на съобщаване на нежелани реакции;
- Пациентите трябва да имат ЕКГ на изходно ниво, преди да получат първата доза Zerosia;
- Zerosia не трябва да се приема, ако сте имали сърдечен удар, стенокардия, инсулт или миниинсулт (преходна исхемична атака – ПИА) или определени видове сърдечна недостатъчност през последните 6 месеца или ако имате определени видове неритмична или необичайна сърдечна дейност (аритмия) – Вашият лекар ще прегледа сърцето Ви преди започване на лечението. Трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстваща употреба на лекарства, които забавят сърдечната честота. Ето защо пациентите трябва да съобщават на всички лекари, които ги преглеждат, че са на лечение със Zerosia.;
- При пациенти с определени сърдечни заболявания сърдечната честота трябва да се проследява в продължение на 6 часа или по-дълго след първата доза Zerosia, включително ежечасни измервания на пулса и кръвното налягане. На тези пациенти трябва също да се направи ЕКГ преди и след изтичане на 6-те часа;
- Пациентите трябва незабавно да съобщават симптомите, показващи забавена сърдечна честота (като замаяване, вертиго, гадене или сърцебиене) след първата доза Zerosia;
- Пациентите трябва да уведомят своя предписващ лекар в случай на прекъсване на лечението, тъй като може да е необходимо да се повтори първоначалната схема на повишаване на дозата в зависимост от продължителността на прекъсването и времето от започването на лечението със Zerosia;
- Пациентите трябва да съобщават на своите лекари всички неочаквани неврологични и/или психични симптоми/признаци (като внезапен пристъп на тежко главоболие, обърканост, гърчове, прогресивна слабост и непохватност и промени в зрението) или ускорено влошаване на неврологичните симптоми;
- Препоръчва се пациентите да се ваксинират срещу варицела зостер (лещенка) 1 месец преди да започнат лечението със Zerosia, ако пациентът не е защитен и желае да бъде защитен срещу вируса;
- Признаци и симптоми на инфекция, които трябва незабавно да се съобщават на предписващия лекар по време на и до 3 месеца след спиране на лечението със Zerosia;
- Всякакви симптоми на нарушено зрение трябва незабавно да се съобщават на предписващия лекар по време на и до 3 месеца след спиране на лечението със Zerosia;
- Zerosia не трябва да се приема по време на бременност или от жени с детороден потенциал, които не използват ефективна контрацепция. Жените с детороден потенциал трябва:
  - да бъдат уведомени за сериозните рискове за фетуса;

- да имат негативен тест за бременност, преди да започнат Zerosia. Тестът трябва да се повтаря на подходящи интервали;
- да бъдат информирани за изискването за използване на ефективна контрацепция по време на и до 3 месеца след спиране на лечението със Zerosia;
- да бъдат информирани, че активността на заболяването може евентуално да се възобнови, когато лечението със Zerosia бъде прекратено поради бременност или планиране на бременност;
- да съобщават незабавно на предписващия лекар всяка (планирана или непланирана) бременност по време на и до 3 месеца след спиране на лечението със Zerosia. При необходимост трябва да бъдат предложени ехографски прегледи;
- Преди започване на лечението трябва да се направи изследване на чернодробната функция; проследяване на чернодробната функция трябва да се направи на Месеци 1, 3, 6, 9 и 12 по време на терапията със Zerosia и да се повтаря периодично след това;
- Кръвното налягане трябва да се проследява редовно по време на лечението със Zerosia;
- Zerosia може да повиши риска от рак на кожата. Пациентите трябва да ограничат излагането на слънчева и UV (ултравиолетова) светлина, като носят защитно облекло и прилагат редовно слънцезащитен крем (с висок слънцезащитен фактор).

### **Напомняща карта на пациента, специално по отношение на бременност**

Напомнящата карта на пациента, специално по отношение на бременност (за жени с детероден потенциал) трябва да съдържа следната основна информация:

- Zerosia е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция;
- Лекарите ще предоставят консултация преди започване на лечението и редовно след това относно тератогенния риск на Zerosia и необходимите действия за намаляване на този риск;
- Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, докато приемат Zerosia и за 3 месеца след спиране на лечението;
- Трябва да се направи тест за бременност и резултатите да бъдат проверени от предписващия лекар преди започване на лечението. Тестът трябва да се повтаря на подходящи интервали;
- Ако жена забременее, докато е на лечение, озанимод трябва да се спре. Трябва да се даде медицински съвет относно риска от вредни ефекти за фетуса, свързани с лечението със Zerosia, и да се извършат ехографски прегледи;
- Zerosia трябва да се спре 3 месеца, преди да се планира бременност;
- Активността на заболяването може евентуално да се възобнови, когато лечението със Zerosia бъде прекратено поради бременност или планиране на бременност.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

## ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Опаковка за започване на лечението, за 1-седмично лечение

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zeposia 0,23 mg твърди капсули  
Zeposia 0,46 mg твърди капсули  
озанимод

### 2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула от 0,23 mg съдържа 0,23 mg озанимод (под формата на хидрохлорид).  
Всяка твърда капсула от 0,46 mg съдържа 0,46 mg озанимод (под формата на хидрохлорид).

### 3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

### 4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

Опаковка за започване на лечението  
Всяка опаковка от 7 твърди капсули за схема за 1-седмично лечение съдържа:  
4 твърди капсули of 0,23 mg  
3 твърди капсули of 0,46 mg

### 5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение.  
Седмица 1  
Ден 1 – Ден 7  
Вижте картата тип „портфейл“ за дневната доза

Ще бъде включен QR код

[www.zeposia-eu-pil.com](http://www.zeposia-eu-pil.com)

### 6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

### 7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1442/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Zeposia 0,23 mg  
Zeposia 0,46 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистер в опаковка за започване на лечението**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zeposia 0,23 mg твърди капсули  
Zeposia 0,46 mg твърди капсули  
озанимод

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена опаковка

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zeposia 0,92 mg твърди капсули  
озанимод

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула от 0,92 mg съдържа 0,92 mg озанимод (под формата на хидрохлорид).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Твърда капсула

28 твърди капсули

98 твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорално приложение.

Ще бъде включен QR код

[www.zeposia-eu-pil.com](http://www.zeposia-eu-pil.com)

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 25°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/20/1442/002 (Опаковка от 28 твърди капсули)  
EU/1/20/1442/003 (Опаковка от 98 твърди капсули)

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Zeposia 0,92 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zeposia 0,92 mg твърди капсули  
озанимод

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bristol-Myers Squibb

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

**Zeposia 0,23 mg твърди капсули**  
**Zeposia 0,46 mg твърди капсули**  
**Zeposia 0,92 mg твърди капсули**  
озанимод (ozanimod)

▼ Това лекарство подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Zeposia и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zeposia
3. Как да приемате Zeposia
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zeposia
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Zeposia и за какво се използва

Zeposia съдържа активното вещество озанимод, което принадлежи към група лекарства, които могат да намалят броя на белите кръвни клетки (лимфоцити), свободно циркулиращи в тялото.

Zeposia е показан за следните заболявания:

- Множествена склероза
- Улцерозен колит

#### Множествена склероза

Zeposia е показан за лечение на възрастни пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПРМС) с активно заболяване.

- Множествената склероза (МС) е заболяване, при което имунната система (защитните сили на организма, включително белите кръвни клетки) неправилно атакува защитната обвивка около нервите в мозъка и гръбначния мозък. Това пречи на нервите да функционират правилно и може да предизвика симптоми като: изтръпване, затруднено ходене и проблеми със зрението и равновесието.
- При пристъпно-ремитентна множествена склероза атаките върху нервните клетки са последвани от периоди на възстановяване. Симптомите могат да изчезнат по време на периодите на възстановяване, но някои проблеми могат да останат.

Zeposia помага да се предпазят нервите от атаки, като пречи на определени бели кръвни клетки да достигнат до мозъка и гръбначния стълб, където могат да причинят възпаление и да увредят защитната обвивка на нервите.

#### Улцерозен колит

Zeposia е показан за лечение на възрастни пациенти с умерен до тежко активен улцерозен колит (УК).

- Улцерозният колит е възпалително заболяване на червата. Ако имате улцерозен колит, първо ще Ви бъдат дадени други лекарства. Ако не реагирате достатъчно добре или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви бъде даден Zeposia, за да се намалят признаците и симптомите на Вашето заболяване.

Zeposia помага за намаляване на възпалението при улцерозен колит, като пречи на определени бели кръвни клетки да достигнат до чревната лигавица.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Zeposia**

### **Не приемайте Zeposia:**

- ако сте алергични към озанимод или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)
- ако Вашият медицински специалист Ви е казал, че имунната Ви система е силно отслабена
- ако сте имали сърдечен удар, стенокардия, инсулт или миниинсулт (преходна исхемична атака – ПИА) или определени видове тежка сърдечна недостатъчност през последните 6 месеца
- ако имате определени видове неритмична или необичайна сърдечна дейност (аритмия) – Вашият лекар ще провери сърцето Ви преди започване на лечението
- ако имате тежка инфекция като хепатит или туберкулоза
- ако имате рак
- ако имате тежки чернодробни проблеми
- ако сте бременна или сте жена с детороден потенциал и не използвате ефективна контрацепция.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Zeposia, ако:

- имате забавена сърдечната честота или приемате или неотдавна сте приемали лекарства, които забавят сърдечната честота (като бета блокери или блокери на калциевите канали);
- имате нелекувани тежки проблеми с дишането, когато спите (тежка сънна апнея);
- имате проблеми с черния дроб;
- имате инфекция;
- имате ниски нива на вид бели кръвни клетки, наречени лимфоцити;
- никога сте имали или не сте сигурни дали сте имали варицела;
- неотдавна Ви е правена или планирате да Ви бъде направена ваксинация;
- Вие или други хора забележите влошаване на симптомите на МС, а така също и нови или непознати симптоми. Те могат да се дължат на рядка инфекция на мозъка, наречена „прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия“ (ПМЛ);
- някога сте имали проблеми със зрението или други симптоми на натрупване на течност в централната зона на ретината, наречена макула (състояние, наричано макулен оток);
- имате възпаление на окото (увеит);
- имате диабет (който може да причини проблеми с очите);
- имате тежко белодробно заболяване (белодробна фиброза или хронична обструктивна белодробна болест).

Преди да започнете да приемате Zeposia, Вашият лекар ще прегледа сърцето Ви, като Ви направи електрокардиограма (ЕКГ).

Ако имате определени сърдечни заболявания, Вашият лекар ще Ви наблюдава най-малко първите 6 часа след първата Ви доза.

Тъй като Zeposia може да повиши кръвното Ви налягане, Вашият лекар може да поиска да го проверява редовно.

Докато приемате Zeposia (и до 3 месеца след като спрете приема) може да развие инфекции по-лесно. Всяка инфекция, която вече имате, може да се влоши. Говорете с Вашия лекар, ако развиете инфекция.

По време на лечението с Zeposia, ако развиете нарушение на зрението, прогресивна слабост, непохватност, загуба на памет или объркване или ако имате МС и смятате, че Вашето заболяване се влошава прогресивно, незабавно говорете с Вашия лекар. Тези симптоми могат да се дължат на ПМЛ, рядка мозъчна инфекция, която може да доведе до тежко увреждане или смърт.

По време на лечението със Zeposia, ако развиете силно главоболие, почувствате се объркани или получите припадъци и загуба на зрението, говорете незабавно с Вашия лекар. Тези симптоми може да се дължат на синдром, наречен „синдром на постериорна обратима енцефалопатия“ (PRES).

Тъй като Zeposia може да повиши риска от рак на кожата, трябва да ограничите излагането си на слънчева и УВ (ултравиолетова) светлина, като носите защитно облекло и редовно използвате слънцезащитен крем (с висок слънцезащитен фактор).

#### Жени с детероден потенциал

Ако се използва по време на бременност, Zeposia може да навреди на нероденото дете. Преди да започнете лечение със Zeposia, Вашият лекар ще Ви обясни риска и ще Ви помоли да направите тест за бременност, за да се увери, че не сте бременна. Вашият лекар ще Ви даде карта, която обяснява защо Вие не трябва да забременявате, докато приемате Zeposia. Тя обяснява също какво трябва да правите, за да избегнете забременяване, докато приемате Zeposia. Вие трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 3 месеца след спиране на лечението (вижте точка „Бременност и кърмене“).

Ако някое от тези неща се отнася до Вас, кажете на Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Zeposia.

#### **Влошаване на МС след спиране на лечението със Zeposia**

Трябва веднага да кажете на Вашия лекар, ако смятате, че МС се влошава след спиране на лечението със Zeposia (вижте „Ако сте спрели приема на Zeposia“ в точка 3).

#### **Деца и юноши**

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като Zeposia не е проучван при деца и юноши.

#### **Други лекарства и Zeposia**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е така, защото Zeposia може да повлияе на начина, по който действат някои други лекарства. Също така някои други лекарства могат да повлияят на начина, по който действа Zeposia.

По-специално, преди да приемете Zeposia, кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали някое от следните лекарства:

- лекарства, които потискат или модулират Вашата имунна система (например циклоспорин)
- лекарства, използвани за лечение на МС, като алемтузумаб, бета интерферон, диметил фумарат, глатирамеров ацетат, митоксантрон, натализумаб или терифлуномид
- лекарства, използвани за лечение на улцерозен колит, като азатиоприн и б-меркаптопурин
- гемфиброзил за намаляване на нивата на мастите или холестерола в кръвта
- клопидогрел, лекарство, използвано за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци
- рифампицин, антибиотик, използван за лечение на туберкулоза и други сериозни инфекции
- лекарства, наречени инхибитори на моноаминооксидазата, за лечение на депресия (например фенелзин) или болест на Паркинсон (например селегилин)
- лекарства, които забавят сърдечната честота (като бета-блокери или блокери на калциевите канали)
- някои видове ваксини. Живи атенюирани ваксини трябва да се избягват по време на лечението и 3 месеца след него.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

#### Бременност

Не използвайте Zeposia по време на бременност, ако се опитвате да забременеете или ако сте жена, която е в състояние да забременее, и не използвате ефективна контрацепция. Ако Zeposia се използва по време на бременност, съществува риск от увреждане на нероденото дете. Ако сте жена, която е в състояние да забременее, Вашият лекар ще Ви информира за този риск, преди да започнете лечение със Zeposia, и ще Ви помоли да направите тест за бременност, за да се увери, че не сте бременна. Вие трябва да използвате ефективна контрацепция, докато приемате Zeposia и в продължение на най-малко 3 месеца след спиране на приема. Попитайте Вашия лекар за надеждни методи за контрацепция.

Вашият лекар ще Ви даде карта, в която се обяснява защо не трябва да забременявате, докато приемате Zeposia.

Ако забременеете, докато приемате Zeposia, незабавно кажете на Вашия лекар. Вашият лекар ще реши да прекрати лечението (вижте „Ако сте спрели приема на Zeposia“ в точка 3). Ще бъде проведено специализирано предродилно наблюдение.

#### Кърмене

Вие не трябва да кърмите, докато приемате Zeposia. Zeposia може да премине в кърмата и съществува риск от сериозни нежелани реакции при бебето.

### **Шофиране и работа с машини**

Zeposia не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **Zeposia съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.



### 3. Как да приемате Zeposia

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### Какво количество да приемате

Когато първо започнете да приемате Zeposia, трябва да приемате ниска доза и постепенно да я увеличите, за да намалите ефекта на забавяне на сърдечния пулс.

- Вие ще получите „опакровка за започване на лечението“, която ще Ви помогне да започнете лечението по този начин. Тя съдържа:
  - 4 светлосиви капсули, съдържащи 0,23 mg озанимод. Вие ще приемате една от тях в дните 1 до 4 от лечението.
  - 3 капсули в светлосиво и оранжево, съдържащи 0,46 mg озанимод. Вие ще приемате една от тях в дните 5, 6 и 7.
- В ден 8 и след това, след като сте свършили „опакровката за започване на лечението“, Вие ще продължите с „опакровка за поддържащо лечение“ с оранжеви капсули, всяка от които съдържа препоръчителната доза 0,92 mg озанимод. Ще продължите редовното си лечение с една капсула от 0,92 mg дневно.

#### Как да приемате Zeposia

- Zeposia е за перорално приложение.
- Погълчайте капсулата цяла.
- Можете да приемате капсулата със или без храна.

#### Ако сте приели повече от необходимата доза Zeposia

Ако сте приели повече от необходимата доза Zeposia, говорете с лекар или незабавно отидете в болница. Носете със себе си opakovkara на лекарството и тази листовка.

#### Ако сте пропуснали да приемете Zeposia

- Ако забравите една доза Zeposia, приемете я веднага, щом се сетите. Но ако забравите дозата през целия ден, прескочете пропуснатата доза и приемете следващата доза в обичайното време.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.
- Ако пропуснете една или повече дози по време на първите 14 дни след започване на Zeposia, говорете с Вашия лекар за това как да подновите лечението.

#### Ако сте спрели приема на Zeposia

- Не спирайте приема на Zeposia, без преди това да сте говорили с Вашия лекар.
- Говорете с Вашия лекар за това как да подновите лечението, ако сте спрели приема на Zeposia:
  - за 1 ден или повече по време на първите 14 дни от лечението
  - за повече от 7 последователни дни между ден 15 и ден 28 от лечението
  - за повече от 14 последователни дни след ден 28 от лечението.

Ще трябва да започнете отново с „опакровката за започване на лечението“.

Zeposia може да остане в организма Ви до 3 месеца след като прекратите приема. Броят на Вашите бели кръвни клетки (броят лимфоцити) може също да остане нисък през този период и все още могат да възникнат нежеланите реакции, описани в тази листовка (вижте „Възможни нежелани реакции“ в точка 4).

Трябва веднага да кажете на Вашия лекар, ако смятате, че МС се влошава след спиране на лечението със Zeposia.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте

Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

##### Сериозни нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар или фармацевт незабавно, ако забележите някоя от сериозните нежелани реакции, изброени по-долу:

- **Чести:** могат да засегнат до 1 на 10 души
  - ниска сърдечна честота
  - инфекция на пикочните пътища
  - повишение на кръвното налягане
- **Нечести:** могат да засегнат до 1 на 100 души
  - алергична реакция – признаците могат да включват обрив.
- **Редки:** могат да засегнат до 1 на 1000 души
  - мозъчна инфекция, наречена прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) (вж. точка 2)

##### Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някои от следните нежелани реакции:

- **Много чести:** могат да засегнат повече от 1 на 10 души
  - инфекции на носа или ноздрите, носната кухина, устата, гърлото (фаринкса) или гласовата кутия (ларинкса), причинени от вируси
  - ниско ниво на вид бели кръвни клетки, наречени лимфоцити
- **Чести:** могат да засегнат до 1 на 10 души
  - възпаление на гърлото (фарингит)
  - дихателна инфекция (признак на белодробна инфекция)
  - херпес зостер
  - херпес симплекс или херпес (орален херпес)
  - главоболие
  - спад на кръвното налягане
  - подуване, особено на глезените и стъпалата, поради задържане на течности (периферен оток)
  - повишени нива на чернодробните ензими при кръвните изследвания (признак на чернодробни проблеми) или жълто оцветяване на кожата, лигавиците или очите (жълтеница)
  - белодробни отклонения, които могат да причинят задух
- **Нечести:** могат да засегнат до 1 на 100 души
  - замъглено зрение (макулен оток)

##### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Zeposia

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да не се съхранява над 25°C.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите някаква повреда или признаци на нарушаване на целостта на опаковката.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Zeposia

- Активно вещество: озанимод.
  - *Zeposia 0,23 mg твърди капсули*  
Всяка твърда капсула съдържа 0,23 mg озанимод (под формата на хидрохлорид).
  - *Zeposia 0,46 mg твърди капсули*  
Всяка твърда капсула съдържа 0,46 mg озанимод (под формата на хидрохлорид).
  - *Zeposia 0,92 mg твърди капсули*  
Всяка твърда капсула съдържа 0,92 mg озанимод (под формата на хидрохлорид).
- Други съставки:
  - *Капсулно съдържимо:*  
Микрокристална целулоза, колоиден безводен силициев диоксид, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат.
  - *Състав на капсулата:*
    - Всяка капсула от 0,23 mg съдържа желатин, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), черен железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172).
    - Всяка капсула от 0,46 mg съдържа желатин, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), черен железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172).
    - Всяка капсула от 0,92 mg съдържа желатин, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172).
  - *Печатно мастило:* железен оксид, черен (E172), шеллак (E904), пропиленгликол (E1520), концентриран разтвор на амоняк (E527), калиев хидроксид (E525)

### Как изглежда Zeposia и какво съдържа опаковката

- Zeposia 0,23 mg твърда капсула, 14,3 mm, има светлосиво непрозрачно капаче и тяло с надпис „OZA“ върху капачето и „0.23 mg“ върху тялото, с черно мастило.
- Zeposia 0,46 mg твърда капсула, 14,3 mm, има оранжево непрозрачно капаче и светлосиво непрозрачно тяло с надпис „OZA“ върху капачето и „0.46 mg“ върху тялото, с черно мастило.
- Zeposia 0,92 mg твърда капсула, 14,3 mm, има оранжево непрозрачно капаче и тяло с надпис „OZA“ върху капачето и „0.92 mg“ върху тялото, с черно мастило.

### Опаковки

- Опаковката за започване на лечението представлява опаковка тип „портфейл“, съдържаща 7 твърди капсули: 4 x 0,23 mg твърди капсули и 3 x 0,46 mg твърди капсули.
- Опаковка за поддържащо лечение, съдържаща 28 x 0,92 mg или 98 x 0,92 mg твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

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

### **Производител**

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

### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

### **Други източници на информация**

Подробна и актуализирана информация за това лекарство е налична чрез сканиране на QR кода върху външната опаковка със смартфон. Същата информация е налична и на следния URL:  
[www.zeposia-eu-pil.com](http://www.zeposia-eu-pil.com).

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.