

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zeposia 0,23 mg kõvakapslid
Zeposia 0,46 mg kõvakapslid
Zeposia 0,92 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Zeposia 0,23 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab osanimoodvesinikkloriidi, mis vastab 0,23 mg osanimoodile.

Zeposia 0,46 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab osanimoodvesinikkloriidi, mis vastab 0,46 mg osanimoodile.

Zeposia 0,92 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab osanimoodvesinikkloriidi, mis vastab 0,92 mg osanimoodile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Zeposia 0,23 mg kõvakapslid

Helehall läbipaistmatu kõvakapsel, 14,3 mm, mille kaanel on musta tindiga trükitud „OZA“ ja kapslikehal „0.23 mg“.

Zeposia 0,46 mg kõvakapslid

Helehalli läbipaistmatu kapslikeha ja oranži läbipaistmatu kaanega kõvakapsel, 14,3 mm, mille kaanel on musta tindiga trükitud „OZA“ ja korpusel „0.46 mg“.

Zeposia 0,92 mg kõvakapslid

Helehall läbipaistmatu kõvakapsel, 14,3 mm, mille kaanel on musta tindiga trükitud „OZA“ ja korpusel „0.92 mg“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hulgiskleroos

Zeposia on näidustatud kliiniliste näitajate või piltuuringutega määratletud ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi raviks aktiivse haigusega täiskasvanud patsientidel.

Haavandiline koliit

Zeposia on näidustatud mõõduka või raske aktiivse haavandilise koliidiga täiskasvanud patsientide raviks, kellel ravivastus kas tavapärasele ravile või bioloogilisele ravile on ebapiisav, ravivastus kadus või esineb ravi suhtes talumatus.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama hulgiskleroosi (*multiple sclerosis*, MS) või haavandilise koliidi ravi kogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

Soovitav annus on 0,92 mg osanimoodi üks kord ööpäevas.

Osanimoodi tuleb anda kasvavas annuses, mille 1. kuni 7. päeva graafik on esitatud tabelis 1. 7-päevase annuse suurenemise järel on üks kord ööpäevas manustatav annus alates 8. päevast 0,92 mg.

Tabel 1. Annuse suurendamise graafik

1. kuni 4. päev	0,23 mg üks kord ööpäevas
5. kuni 7. päev	0,46 mg üks kord ööpäevas
8. päev ja edasi	0,92 mg üks kord ööpäevas

Ravi taasalustamine pärast katkestamist

Sama annuse suurendamise graafikut tabelis 1 on soovitatav kasutada ka siis, kui ravi katkestatakse:

- üheks või mitmeks päevaks ravi esimese 14 päeva jooksul;
- enam kui seitsmeks järjestikuseks päevaks vahemikus 15. kuni 28. ravipäev;
- enam kui 14 järjestikuseks päevaks pärast 28. ravipäeva.

Kui ravi katkestatakse eeltoodust lühemaks ajaks, tuleb ravi jätkata järgmise annusega, nagu ette nähtud.

Erirühmad

Üle 55 aasta vanused täiskasvanud ja eakad

Ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosiga patsientide kohta vanuses > 55 aastat ja haavandilise koliidiga patsientide kohta vanuses ≥ 65 aastat on kättesaadavad andmed piiratud. Patsientidel vanuses üle 55 aasta ei ole annuse kohandamine vajalik. Hulgiskleroosiga patsientide puhul vanuses üle 55 aasta ja haavandilise koliidiga patsientide puhul vanuses üle 65 aasta tuleb olla ettevaatlik, arvestades kättesaadavate andmete piiratust ja võimalikku suurenenud kõrvaltoimete tekkimise riski sellel rühmal, eelkõige pikaajalise ravi korral (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida.

Maksakahjustus

Kerge või keskmise maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A ja B) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Osanimoodi ei ole hinnatud tõsise maksakahjustusega patsientidel. Seetõttu ei tohi tõsise maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsiente osanimoodiga ravida (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Lapsed

Zeposia ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine(te) suhtes.
- Immuunpuudulikkus (vt lõik 4.4).
- Patsiendid, kellel on viimase 6 kuu jooksul esinenud müokardi infarkt (MI), stenokardia, insult, transitoorne isheemiline atakk (TIA), kompenseerimata südamepuudulikkus, mis nõuab haiglaravi, või New Yorgi Südameassotsiatsiooni (NYHA) järgi III/IV klassi südamerike.
- Varasema või olemasoleva II astme atrioventrikulaarse (AV) II tüüpi blokaadi või II astme AV blokaadi või siinussõlme nõrkuse sündroomiga patsiendid, v.a juhul, kui patsiendil on funktsioneeriv südamestimulaator.
- Tõsised aktiivsed infektsioonid, aktiivsed kroonilised infektsioonid, nagu hepatiit ja tuberkuloos (vt lõik 4.4).
- Aktiivsed pahaloomulised kasvaja.
- Tõsine maksakahjustus (Child-Pugh' klass C).
- Raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Bradüarütmia

Ravi alustamine osanimoodiga

Enne ravi alustamist osanimoodiga tuleb teha kõigile patsientidele EKG, et teha kindlaks võimalikud südamehäired. Teatavate olemasolevate seisunditega patsiente on soovitatav esimese annuse korral jälgida (vt allpool).

Osanimoodravi alustamine võib põhjustada südame löögisageduse (*heart rate*, HR) mõõduvat langust (vt lõigud 4.8 ja 5.1), ja seetõttu rakendatakse ravi algannuse suurendamisega raviskeemi, mille kohaselt jõutakse 8. päeval püsiannuseni (0,92 mg) (vt lõik 4.2).

Pärast osanimoodi algannust 0,23 mg algas südame löögisageduse langus 4. tunnil ja suurim keskmine vähenemine esines 5. tunnil, jõudes tagasi algtaseme lähedale 6. tunnil. Annuse püsival suurendamisel kliiniliselt olulisi südame löögisageduse vähenemisi ei esinenud. Alla 40 lööki minutis südame löögisagedust ei täheldatud. Vajadusel võib osanimoodiga esile kutsutud südame löögisageduse vähenemist pöörata atropiini või isoprenaliini parenteraalsete annustega.

Osanimoodravi alustamisel patsientidel, kes saavad ravi beetablokaatori või kaltsiumikanali blokaatoriga (nt diltiaseem või verapamiil) tuleb olla ettevaatlik, kuna esineb südame löögisageduse vähendamise kumulatiivse efekti võimalus. Ravi beetablokaatorite ja kaltsiumikanali blokaatoritega võib alustada patsientidel, kes saavad osanimoodi stabiilseid annuseid. Osanimoodi samaaegset manustamist isikutele, kes saavad beetablokaatorit kombinatsioonis kaltsiumikanali blokaatoriga, ei ole uuritud (vt lõik 4.5).

Esimese annuse jälgimine varasemate südamehaigustega patsientidel

Kuna osanimoodravi alguses esineb mõõduv südame löögisageduse vähenemise risk, on esimese annuse puhul soovitatav 6-tunnine jälgimine sümptomaatilise bradükardia nähtude ja sümptomite suhtes patsientide puhul, kelle puhkeoleku südame löögisagedus on < 55 lööki minutis, kellel on II astme [Mobitzi I tüübi] AV blokaad või varasem müokardi infarkt või südamepuudulikkus (vt lõik 4.3).

Patsiente tuleb jälgida selle 6 tunni jooksul, mõõtes iga tund nende pulssi ja vererõhku. Enne seda 6-tunnist perioodi ja selle lõpus on soovitatav teha EKG.

Soovitatav on jälgida täiendavalt patsiente, kellel on 6 tunni möödumisel annusest:

- südame löögisagedus alla 45 löögi minutis;

- südame löögisagedus annustamise järel kõige madalam, osutades, et südame löögisageduse vähenemise maksimum ei ole veel saavutatud;
- tõendid uuesti tekkinud II astme või kõrgema AV blokaadi kohta, võttes arvesse 6-tunnise jälgimisperioodi lõpus tehtud EKG-d.
- QTc intervall ≥ 500 ms

Neil juhtudel tuleb alustada sobivat toetavat ravi ja jätkata jälgimist kuni sümptomite/leidude kadumiseni. Kui vajatakse meditsiinilist ravi, tuleb jälgimist jätkata järgmise päevani ning korrata pärast osanimoodi teist annust 6-tunnist jälgimisperioodi.

Enne järgmistel patsientidel osanimoodiga ravi alustamist tuleb pidada nõu kardioloogiga, kas on ohutu alustada ravi osanimoodiga ning kuidas määrata kõige sobivam jälgimisstrateegia

- Varasem südameseiskus, tserebrovaskulaarne haigus, raviga kontrollimata hüpertensioon või tõsine ravimata uneapnoe, korduvad varasemad minestamised või sümptomaatiline bradükardia.
- Varasem oluline QT-intervalli pikenemine (QTc üle 500 ms) või muud QT pikenemisega seotud riskid, ja patsiendid, kes saavad muid ravimeid peale beetablokaatorite ja kaltsiumikanali blokaatorite, mis võivad bradükardiat võimendada.
- Patsiente, kes saavad Ia klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool) antiarütmikume, mida on seostatud bradükardiaga patsientidel *torsades de pointes* juhtumitega, ei ole seoses osanimoodiga uuritud.

Maksafunktsioon

Osanimoodi saavalatel patsientidel võib tekkida aminotransferaaside tõus (vt lõik 4.8).

Enne osanimoodiga ravi alustamist peab tutvuma varasemate (st viimase 6 kuu) transaminaaside ja bilirubiinitasemetega. Kliiniliste sümptomite puudumisel tuleb maksa transaminaase ja bilirubiinitaset jälgida 1., 3., 6., 9. ja 12. ravikuul ning seejärel perioodiliselt. Kui maksa transaminaasid tõusevad enam kui 5 korda üle normi ülempiiri (*upper limit of norm*, ULN), siis tuleb alustada sagedasema jälgimisega. Kui maksa transaminaaside tõus enam kui 5 x ULN saab kinnitust, tuleb ravi osanimoodiga katkestada ning seda võib jätkata alles siis, kui maksa transaminaaside tase on normaliseerunud.

Patsientidel, kellel tekkivad sümptomid osutavad maksa düsfunktsioonile, nt seletamatu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, anoreksia või ikterus ja/või tume uriin, tuleb kontrollida maksaensüümide taset ning olulise maksakahjustuse kinnituse saamisel tuleb ravi osanimoodiga katkestada. Ravi jätkamine oleneb sellest, kas maksakahjustusele leitakse teine põhjus, ja millised on ravi jätkamise kasud patsiendile võrreldes maksa düsfunktsiooni kordumise riskiga.

Olemasoleva maksahaigusega patsientidel võib osanimoodi võtmisel esineda kõrge risk maksaensüümide taseme tõusuks (vt lõik 4.2).

Osanimoodi ei ole uuritud patsientidel, kellel on tõsine olemasolev maksakahjustus (Child-Pugh' klass C), ja seda ei tohi neil patsientidel kasutada (vt lõik 4.3).

Immunosupressiivsed toimed

Osanimoodil on immunosupressiivne toime, mis tekitab patsientidel infektsiooniriski, sh oportunistlike infektsioonide riski, ja võib suurendada maliigsuste tekke riski, sealhulgas nahal. Arstid peavad patsiente hoolikalt jälgima, eriti neid, kellel on samaaegsed haigused või teadaolevad tegurid, nt varasem immunosupressiivne ravi. Riski kahtlustamise korral peab arst juhtumipõhiselt kaaluma ravi katkestamist (vt lõik 4.3).

Infektsioonid

Osanimood põhjustab perifeerse vere lümfotsüütide arvu keskmist vähenemist ligikaudu 45%-ni ravieelsest tasemest, põhjuseks lümfotsüütide pöörduv retentsioon lümfoidsetes kudedes. Seega võib osanimood suurendada vastuvõtlikkust infektsioonidele (vt lõik 4.8).

Enne osanimoodravi alustamist tuleb tutvuda hiljutise (st viimase 6 kuu jooksul või pärast varasema MS-i või haavandilise koliidi ravi katkestamist tehtud) täieliku verepildiga (*complete blood cell count*, CBC), sh lümfotsüütide arvuga.

CBC perioodiline hindamine on soovitatav ka ravi vältel. Kui kinnitatakse lümfotsüütide absoluutarv $< 0,2 \times 10^9/l$, tuleb ravi osanimoodiga katkestada kuni tase jõuab $> 0,5 \times 10^9/l$, mil võib kaaluda osanimoodravi taasalustamist.

Osanimoodravi alustamist aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb edasi lükata kuni infektsiooni kadumiseni.

Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid infektsiooni sümptomitest kohe oma arstile. Ravi ajal tuleb rakendada tõhusaid diagnostilisi ja terapeutilisi strateegiaid infektsiooni sümptomitega patsientidel.

Kui patsiendil tekib tõsine infektsioon, tuleb kaaluda osanimoodravi katkestamist.

Kuna osanimoodi katkestamisjärgne eliminatsioon võib kesta kuni 3 kuud, peab patsiente infektsioonide suhtes jälgima kogu selle aja jooksul.

Varasem ja samaaegne ravi kasvajakavastaste, mittekortikosteroidsete immunosupressiivsete või immuunmoduleerivate ravimitega

MS-i ja haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes ei saanud osanimoodi saavad patsiendid samal ajal kasvajakavastaseid ravimeid, mittekortikosteroidseid immunosupressiivseid ravimeid (haavandilise koliidi puhul nt asatiopriin ja 6-merkaptopuriin) ega immuunmoduleerivaid ravimeid, mida kasutatakse MS-i ja haavandilise koliidi raviks. Osanimoodi samaaegne kasutamine nende ravimitega tõstab tõenäoliselt immunosupressiooni riski ning seda tuleb vältida.

Haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes oli kortikosteroidide samaaegne kasutamine lubatud ja näis, et see ei mõjutanud osanimoodi ohutust või efektiivsust, kuid pikaajalised andmed osanimoodi ja kortikosteroidide samaaegse kasutamise kohta on endiselt piiratud. Üleminekul immunosupressiivsetelt ravimitelt osanimoodile tuleb arvestada poolväärtusaja ja toimemehhanismiga, et vältida immuuntoime kumuleerumist, vähendades samas haiguse reaktiveerumise riski. Osanimoodravi võib reeglina alustada kohe pärast interferooni (IFN) võtmise katkestamist.

Progresseeruv hulgakoldeline leukoentsefalopaatia

Progresseeruv hulgakoldeline leukoentsefalopaatia (*Progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) on oportunistlik aju viirusinfektsioon, mida põhjustab John Cumminghami viirus (JCV), mis tekib tavaliselt immuunpuudulikkusega patsientidel ja võib põhjustada surma või tõsise puude. PML-i on kirjeldatud patsientidel, keda raviti S1P retseptori modulaatoritega, sealhulgas osanimoodiga, ja teiste, MS-i ja haavandilise koliidi raviks kasutatavate raviskeemidega. PML-iga lõppevaid JCV infektsioone seostatakse mõnede riskiteguritega (nt polüteraapia immunosupressantidega, raske immuunpuudulikkusega patsiendid). PML-iga seotud tüüpilised sümptomid on mitmesugused, progresseeruvad päevade kuni nädalatega ning hõlmavad progresseeruvat nõrkust ühel kehapoolel või jäsemete kohmakust, nägemishäireid ja muutusi mõtlemises, mälus ja orientatsioonis, mis võivad tuua kaasa segasusseisundi ja isiksuse muutused.

Arstid peavad olema valvsad kliiniliste sümptomite või MRT leidude suhtes, mis võivad viidata PML-ile. PML-i kahtluse korral tuleb ravi osanimoodiga katkestada kuni PML-i välistamiseni. Kui PML leiab kinnitust, tuleb ravi osanimoodiga lõpetada.

Vaktsineerimised

Osanimoodi saavate patsientide vaktsineerimise tõhususe ja ohutuse kohta kliinilised andmed puuduvad. Nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist tuleb vältida osanimoodravi ajal ja kolm kuud pärast selle lõppu.

Kui nõrgestatud elusvaktsiinidega immuniseerimine on vajalik, tuleb seda teha vähemalt üks kuu enne osanimoodiga ravi alustamist. Enne osanimoodravi algust on soovitatav teha *Varicella zoster*'i viiruse (VZV) vaktsineerimine patsientidel, kellel pole dokumenteeritud immuunsust VZV suhtes.

Nahakasvajad

Pooled hulgiskleroosi kontrollrühmaga III faasi uuringus osanimoodi kasutamisel esinenud kasvajatest olid mittemelanoomsed nahakasvajad, nahakasvajatest kõige sagedasem oli basaalarakuline kartsinoom,

ning neid esines osanimoodi (0,2%, 3 patsienti) ja IFN β -1a (0,1%, 1 patsient) koondrühmades sarnase sagedusega.

Haavandilise koliidi kontrollrühmaga kliinilistes uuringus osanimoodiga ravitud patsientidest tekkis ühel patsiendil (0,2%) induktsiooniperioodil naha lamerakk-kartsinoom ja ühel patsiendil (0,4%) säilitusravi perioodil basaalarakk-kartsinoom. Platseebot saanud patsientidel juhtumeid ei esinenud.

Pahaloomuliste nahakasvajate tekkimise potentsiaalse riski tõttu tuleb osanimoodiga ravitavaid patsiente hoiatada, et nad väldiksid kaitsevahenditeta päikese käes viibimist. Need patsiendid ei tohi saada samaaegselt valgusravi UV-B-kiirgusega ega PUVA-valgus- ja keemiaravi.

Maakuli turse

Visuaalsete sümptomitega või ilma esinevat maakuli turset täheldati osanimoodi (vt lõik 4.8) saavatel patsientidel, kellel olid varasemad riskitegurid või kaasnevad haigused.

Varasema uveiidi või suhkruhaiguse või põhi/kaasuva reetina haigusega patsientidel on suurem maakuli turse risk (vt lõik 4.8). Soovitatakse, et suhkruhaiguse, uveiidi või varasema võrkkesta haigusega patsiendid läbivad enne osanimoodiga ravi alustamist oftalmoloogilise hindamise ja ravi ajal järelkontrollid.

Patsiente, kellel on maakuli turse visuaalsed sümptomid, tuleb kontrollida ja diagnoosi kinnitamisel tuleb ravi osanimoodiga katkestada. Otsustamisel, kas ravi osanimoodiga võib pärast probleemi taandumist taasalustada, tuleb võtta arvesse patsiendi võimalikke kasusid ja riske.

Posterioorse pöörduva entsefalopaatia (PRES) sündroom

PRES on sündroom, mida iseloomustavad äkitselt algav tugev peavalu, segasusseisund, krambihood ja nägemiskadu. PRES-i sümptomid on tavaliselt pöörduvad, kuid neist võivad areneda isheemiline atakk või ajuverejooks. Osanimoodi kontrollitud kliinilistes uuringutes hulgiskleroosi ravis teatati ühel Guillain-Barré sündroomiga patsiendil PRES-i juhtumist. Kui PRES saab kinnitust, tuleb osanimoodravi katkestada.

Toime vererõhule

MS-i ja haavandilise koliidi kontrollitud kliinilistes uuringutes esines hüpertensiooni osanimoodiga ravitavatel patsientidel sagedamini kui IFN β -1a IM-iga (hulgiskleroos) või platseeboga (haavandiline koliit) ravitavatel patsientidel ning samaaegselt osanimoodi ja selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (SSRI) või serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoreid (SNRI) kasutanud patsientidel (vt lõik 4.8). Ravi ajal osanimoodiga tuleb vererõhku regulaarselt mõõta.

Mõjud hingamisteedele

Osanimoodi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on tõsine hingamisteede haigus, kopsufibroos ja krooniline obstruktiivne kopsuhaigus.

Kaasnevad ravimid

Osanimoodi manustamine koos monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitorite või CYP2C8 indutseerijaga (rifampitsiin) ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Fertiilses eas naised

Lootele esineva riski tõttu on osanimoodi kasutamine vastunäidustatud rasedatele ja fertiilses eas naistele, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Enne ravi alustamist tuleb naisi teavitada sellest riskist lootele, nende rasedustest peab olema negatiivne ning nad peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist (vt lõigud 4.3 ja 4.6 ja tervishoiutöötajate kontroll-lehel sisalduvat teavet).

Hulgiskleroosi aktiivsuse taastumine (tagasilöök) pärast osanimoodi kasutamise lõpetamist

Pärast ühe teise S1P retseptori modulaatori kasutamise lõpetamist on harva esinenud haiguse rasket ägenemist, sealhulgas haiguse tagasilööki. Haiguse raske ägenemise võimalust pärast ravi lõpetamist osanimoodiga tuleb arvesse võtta. Pärast ravi lõpetamist osanimoodiga tuleb patsiente jälgida võimaliku raske ägenemise või haiguse suure aktiivsuse taastumise suhtes ja vajaduse korral alustada sobivat ravi.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kapslis, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Rinnavähi resistentse valgu (BCRP) inhibiitorite toime osanimoodile

Osanimoodi kasutamine samaaegselt tugeva BCRP inhibiitori tsüklosporiiniga ei mõjutanud osanimoodi ja selle tähtsamate aktiivsete metaboliitide (CC112273 ja CC1084037) kontsentratsiooni.

CYP2C8 inhibiitorite toime osanimoodile

Tasakaaluseisundis 600 mg gemfibrosiili (tugev CYP2C8 inhibiitor) kaks korda ööpäevas koosmanustamine 0,46 mg osanimoodi ühekordse annusega suurendas kokkupuudet (AUC) tähtsamate aktiivsete metaboliitidega umbes 47% kuni 69%. Osanimoodi koosmanustamisel tugevate CYP2C8 inhibiitoritega (gemfibrosiil, klopidooreel) tuleb olla ettevaatlik.

CYP2C8 indutseerijate toime osanimoodile

Tasakaaluseisundis 600 mg rifampitsiini (tugev CYP3A ja P-gp indutseerija ning CYP2C8 keskmise tugevusega indutseerija) üks kord ööpäevas koosmanustamine 0,92 mg osanimoodi ühekordse annusega vähendas kokkupuudet (AUC) tähtsamate aktiivsete metaboliitidega umbes 60% CYP2C8 induktsiooni teel, mis võib põhjustada ravivastuse vähenemist. CYP2C8 indutseerijate (nt rifampitsiini) koosmanustamine osanimoodiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitorite toime osanimoodile

MAO inhibiitorite kliiniliste koostoimete potentsiaali ei ole uuritud. MAO-B inhibiitorite koosmanustamine võib vähendada kokkupuudet tähtsamate aktiivsete metaboliitidega ja põhjustada ravivastuse vähenemist. MAO inhibiitorite (nt selegiliini, fenelsiini) koosmanustamine osanimoodiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Osanimoodi toime ravimitele, mis aeglustavad südame löögisagedust või atrioventrikulaarset juhtesüsteemi (nt beetablokaatorid või kaltsiumikanali blokaatorid)

Tervetel patsientidel ei põhjustanud ühekordne annus 0,23 mg osanimoodi koos tasakaaluseisundis pika toimeajaga propranolooliga 80 mg üks kord ööpäevas ega diltiaseemiga 240 mg üks kord ööpäevas mingeid kliiniliselt olulisi muutusi südame löögisageduses ja PR-intervallis, võrreldes ainult propranolooli või diltiaseemiga. Patsientidel, kes saavad ravi beetablokaatori või kaltsiumikanali blokaatoriga, tuleb osanimoodiga ravi alustamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4). Teisi bradükardiaravimeid ja arütmia ravimeid (mida on seostatud *torsades de pointes* tekkimisega bradükardiaga patsientidel) kasutavate patsientide ravi osanimoodiga ei ole uuritud.

Vaktsineerimine

Osanimoodiga ravimise ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi võib vaksineerimine olla vähem tõhus. Nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamine võib tõsta infektsiooniriski ja seetõttu tuleks seda osanimoodiga ravimise ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi vältida (vt lõik 4.4).

Kasvajavastased, immuunmoduleerivad või mittekortikosteroidsed immunosupressiivsed ravimid

Kasvajavastaseid, immuunmoduleerivaid või mittekortikosteroidsed immunosupressiivseid ravimeid ei tohi koos manustada kumuleeruvate toimete tõttu immuunsüsteemile (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon naistel

Zeposia on vastunäidustatud fertiilses eas naistele, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.3). Seega peab fertiilses eas naistel olema enne ravi alustamist rasedustest negatiivne ja neid tuleb nõustada seoses tõsise riskiga lootele. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal osanimoodiga ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.4).

Konkreetsed meetmed on esitatud ka tervishoiutöötaja kontroll-lehel. Neid meetmeid tuleb rakendada enne osanimoodi määramist naispatsientidele ja ravi ajal.

Osanimoodiga ravimise lõpetamisel raseduse planeerimiseks tuleb võtta arvesse, et haigus võib tagasi tulla (vt lõik 4.4).

Rasedus

Osanimoodi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sealhulgas loote kaotamist ja arenguhäireid, nimelt veresoonte arenguhäireid, generaliseerunud turset (anasarka) ja munandite ja selgroolülide väärarendit (vt lõik 5.3). Sfingosiin-1-fosfaat osaleb teadaolevalt embrüogeneesi ajal veresoonte moodustamises (vt lõik 5.3).

Seetõttu on Zeposia vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3). Zeposia kasutamine tuleb lõpetada 3 kuud enne raseduse planeerimist (vt lõik 4.4). Kui naine rasestub ravi ajal, tuleb ravi Zeposia'ga lõpetada. Teda tuleb meditsiiniliselt nõustada seoses ravi kahjuliku toime riskiga lootele ning teha ultraheli-uuringud.

Imetamine

Osanimood ja selle metaboliidid erituvad laktatsiooni ajal ravitavate loomade piima (vt lõik 5.3). Tõsiste osanimoodi ja selle metaboliitide kõrvaltoimete potentsiaalse tekkimise tõttu rinnaga toidetavatel imikutel, ei tohi osanimoodi kasutada naised last imetada.

Fertiilsus

Andmed toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Loomkatsetes ei täheldatud negatiivseid toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zeposia ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini (> 5%) kliinilistes uuringutes kontrolliga perioodidel hulgiskleroosi ja haavandilise koliidiga täiskasvanutel teatatud kõrvaltoimed on nasofarüingiit,alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine ja gammaglutamültransferaasi (GGT) suurenemine.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis põhjustasid hulgiskleroosi kliinilistes uuringutes ravimi võtmise katkestamist, on seotud maksaensüümide aktiivsuse suurenemisega (1,1%). Haavandilise koliidi kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes esines ravi lõpetamist põhjustanud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist 0,4%-l patsientidest.

Üldine ohutusprofiil oli hulgiskleroosiga ja haavandilise koliidiga patsientidel sarnane.

Kõrvaltoimete tabel

Osanimoodiga ravitud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool organsüsteemide ja esinemissageduse kaupa. Igas organsüsteemi ja esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) või harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$).

Tabel 2. MS-i ja haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimete kokkuvõte

Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Nasofarüingiit
	Sage	Farüingiit, viiruslik hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon*, <i>Herpes zoster</i> , <i>Herpes simplex</i>
	Harv	Progresseeruv hulgikoldeline <u>leukoentsefalopaatia</u>
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Lümfopeenia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus (sh lööve ja urtikaaria*)
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Maakuli turse**
Südame häired	Sage	Bradükardia*
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon*†, ortostaatiline hüpotensioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Perifeerne ödeem
Uuringud	Sage	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, gammaglutamültransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere bilirubiinisalduse tõus, kõrvalekalle kopsufunktsiooni testis ***

* Vähemalt üks neist kõrvaltoimetest teatati olevat tõsine

† Hõlmab hüpertensiooni, hüpertooniatõbe ja vererõhu tõusu (vt lõik 4.4).

** olemasolevate teguritega patsientidel (vt lõik 4.4).

*** Sealhulgas kopsufunktsiooni testi tulemuse vähenemine, spiromeetria normist erinev tulemus, forsseeritud vitaalkapatsiteedi vähenemine, süsinikmonooksiidi difusiooni võime vähenemine, forsseeritud ekspiratoorse mahu vähenemine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

MS-i kliinilistes uuringutes täheldati 1,6% 0,92 mg osanimoodiga ravitud patsientidel ALAT 5 x ULN või suuremat suurenemist; IFN β -1a IM-i saanud patsientidel oli see näitaja 1,3%. 3 x ULN või

suurem suurenemine esines 5,5% osanimoodiga ravitud patsientidest ja 3,1% IFN β -1a IM-i saanud patsientidest. 3 x ULN suurenemise saavutamise mediaanaeg oli kuus kuud. Enamik (79%) jätkas ravi osanimoodiga ja näitajad läksid tagasi < 3 x ULN umbes 2 kuni 4 nädala jooksul. Ravi osanimoodiga katkestati, kui suurenemine ületas 5 x ULN. Üldine ravi katkestamise määr maksaensüümide aktiivsuse suurenemise tõttu oli 0,92 mg osanimoodi saavatel patsientidel 1,1% ja IFN β -1a IM-i saavatel patsientidel 0,8%.

Haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes esines induktsiooniperioodil ALAT-i aktiivsuse suurenemist kuni 5 korda või rohkem üle normi ülempiiri 0,9%-l 0,92 mg osanimoodiga ravitud patsientidest ja 0,5%-l platseebot saanud patsientidest ning säilitusravi perioodil esines suurenemisi vastavalt 0,9%-l patsientidest ja mitte ühelgi patsiendil. Induktsiooniperioodil esines ALAT-i aktiivsuse suurenemist kuni 3 korda või rohkem üle normi ülempiiri 2,6%-l haavandilise koliidiga patsientidest, keda raviti 0,92 mg osanimoodiga, ja 0,5%-l platseebot saanud patsientidest, ning säilitusravi perioodil esines suurenemisi vastavalt 2,3%-l patsientidest ja mitte ühelgi patsiendil. Haavandilise koliidi kontrollrühmaga ja kontrollrühmata kliinilistes uuringutes jätkas enamik (96%) patsiente, kellel oli ALAT rohkem kui 3 korda üle normi ülempiiri, ravi osanimoodiga, ning need väärtused langesid ligikaudu 2 kuni 4 nädala jooksul alla 3-kordse normi ülempiiri.

Kokku katkestas haavandilise koliidi kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes ravi maksaensüümide aktiivsuse suurenemise tõttu 0,4% 0,92 mg osanimoodiga ravitud patsientidest ja mitte ükski platseebot saanud patsientidest.

Bradüarütmia

Pärast osanimoodi 0,23 mg algannuse saamist tekkis suurim keskmine vähenemine südame löögisageduses ravieelse tasemega võrreldes istuvas/lamavas asendis 1. päeva 5. tunnil (hulgiskleroosi kliinilistes uuringutes oli vähenemine 1,2 lööki minutis ja haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes 0,7 lööki minutis) ja see läks ravieelse taseme lähedale tagasi 6. tunnil. Annuse edasisel suurendamisel südame löögisagedus kliiniliselt olulisel määral ei vähenenud.

MS-i kliinilistes uuringutes teatati bradükardiast ravi alustamise ajal (1. päev) 0,5%-l osanimoodiga ravitavatest patsientidest võrreldes 0%-ga IFN β -1a IM-i saavatest patsientidest. Pärast 1. päeva oli bradükardia esinemissagedus 0,8% osanimoodi puhul ja 0,7% IFN β -1a IM-i puhul (vt lõik 5.1). Patsiendid, kellel tekkis bradükardia, olid üldjuhul asümptomaatilised. Südame löögisagedusi alla 40 löögi minutis ei täheldatud.

MS-i kliinilistes uuringutes esines esimese astme atrioventrikulaarset blokaadi 0,6%-l (5/882) osanimoodiga ravitavatest patsientidest võrreldes 0,2%-ga (2/885) IFN β -1a IM-iga ravitavatest patsientidest. Osanimoodi kasutamisel esinenud juhtudest 0,2% tekkis 1. päeval ja 0,3% pärast 1. päeva.

Haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes esines induktsiooniperioodil bradükardiat ravi alustamise päeval (1. päev) 0,2%-l osanimoodiga ravitud patsientidest ja mitte ühelgi platseebot saanud patsientidest. Pärast 1. päeva esines bradükardiat 0,2%-l osanimoodiga ravitud patsientidest. Säilitusravi perioodil bradükardiat ei esinenud.

Vererõhu tõus

MS-i kliinilistes uuringutes esines osanimoodiga ravitavatel patsientidel süstoolse vereõhu tõusu keskmiselt ligikaudu 1...2 mm Hg võrreldes IFN β -1a IM-i kasutamisega ja diastoolse vereõhu tõusu ligikaudu 1 mm Hg võrreldes IFN β -1a IM-i kasutamisega. Süstoolse vereõhu tõusu täheldati esmakordselt ligikaudu 3 kuu möödumisel ravi alustamisest ning see jäi kogu ravi jooksul stabiilseks. Hüpertensiooniga seotud nähte (hüpertensioon, essentsiaalne hüpertensioon ja vereõhu tõus) esines kõrvaltoimena 4,5%-l osanimoodi 0,92 mg-ga ravitud patsientidest ja 2,3%-l IFN β -1a IM-iga ravitud patsientidest.

Haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes oli induktsiooniperioodil süstoolse vereõhu keskmine tõus algtasemelt osanimoodiga ravitud patsientidel 1,4 mm Hg võrreldes platseeboga (3,7 vs 2,3 mm Hg) ja diastoolse vereõhu puhul 1,7 mm Hg võrreldes platseeboga (2,3 vs 0,6 mm Hg). Säilitusravi perioodil

oli süstoolse vererõhu keskmine tõus algtasemelt osanimoodiga ravitud patsientidel platseeboga võrreldes 3,6 mm Hg (5,1 vs 1,5 mm Hg) ja diastoolse vererõhu puhul 1,4 mm Hg võrreldes platseeboga (2,2 vs 0,8 mm Hg).

Hüpertensiooni esines kõrvaltoimena induktsiooniperioodil 1,2%-l 0,92 mg osanimoodiga ravitud patsientidest ja mitte ühelgi platseeboga ravitud patsientidest. Säilitusravi perioodil esines hüpertensiooni kummaski ravirühmas 2,2%-l patsientidest. Hüpertensiivne kriis tekkis kahel osanimoodi saanud patsiendil, kes paranesid ravi katkestamata, ja ühel platseebot saanud patsiendil.

Vere lümfotsüütide arvu vähenemine

MS-i kliinilistes uuringutes esines 3,3% patsientidest ja haavandilise koliidi kontrollrühmaga kliinilistes uuringutes esines 3%-l patsientidest lümfotsüütide arvu alla $0,2 \times 10^9/l$ ja osanimoodravi jätkudes see väärtus üldiselt paranes suuremaks kui $0,2 \times 10^9/l$.

Infektsioonid

MS-i kliinilistes uuringutes oli 0,92 mg osanimoodi üldine infektsioonimäär (35%) ja sarnane IFN β -1a IM-iga. Tõsiste infektsioonide üldine risk oli MS-i kliinilistes uuringutes osanimoodi (1%) ja IFN β -1a IM (0,8%) puhul sarnane.

Haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes olid induktsiooniperioodil infektsioonide üldine esinemissagedus ja tõsiste infektsioonide esinemissagedus osanimoodi või platseebot saanud patsientidel sarnased (vastavalt 9,9% vs 10,7% ja 0,8% vs 0,4%). Säilitusravi perioodil oli infektsioonide üldine esinemissagedus osanimoodiga ravitud patsientidel suurem kui platseebot saanud patsientidel (23% vs 12%) ja tõsiste infektsioonide esinemissagedus oli sarnane (0,9% vs 1,8%).

Osanimood suurendas herpesinfektsioonide, ülemiste hingamisteede infektsioonide ja kuseteede infektsioonide tekkimise riski.

Herpesinfektsioonid

MS-i kliinilistes uuringutes teatati kõrvaltoimena *herpes zoster*'ist 0,6% patsientidest, kes said 0,92 mg osanimoodi ja 0,2% patsientidest, kes said IFN β -1a IM-i.

Haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes esines induktsiooniperioodil *Herpes zoster*'it 0,4%-l 0,92 mg osanimoodi saanud patsientidest ja mitte ühelgi platseebot saanud patsientidest. Säilitusravi perioodil esines *Herpes zoster*'it 2,2%-l 0,92 mg osanimoodi saanud patsientidest ja 0,4%-l platseebot saanud patsientidest. Mitte ükski neist ei olnud tõsine ega dissemineerunud.

Respiratoorne süsteem

Ravi ajal osanimoodiga täheldati forsseeritud ekspiraatorse sekundimahu (FEV1) ja forsseeritud vitaalkapatsiteedi (FVC) väiksemaid annusest sõltuvaid vähenemisi. MS-i uuringutes olid pärast 3- ja 12-kuulist ravi FEV1 (FVC) mediaansed muutused ravieelsega võrreldes 0,92 mg osanimoodi rühmas vastavalt -0,07 l ja -0,1 l (-0,05 l ja -0,065 l) ja IFN β -1a rühmas olid muutused algtasemega võrreldes väiksemad (FEV1: -0,01 l ja -0,04 l, FVC: 0,00 l ja -0,02 l).

Sarnaselt hulgiskleroosi kliiniliste uuringutega täheldati haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes induktsiooniperioodil osanimoodi kasutamisel platseeboga võrreldes kopsufunktsiooni testide (FEV1 ja FVC) keskmiste tulemuste vähest vähenemist. Pikemaajalise ravi jooksul osanimoodiga säilitusravi perioodil edasist vähenemist ei toimunud ning edasisel platseeborühma randomiseerimisel olid need väikesed muutused kopsufunktsiooni testides pöörduvad.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Osanimoodi üleannustanud patsientidel tuleb jälgida bradükardia nähte ja sümptomeid, mis võivad nõuda üleöö jälgimist. Vajalik on südame löögisageduse ja vererõhu regulaarne mõõtmine ning EKG (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Osanimoodist tingitud südame löögisageduse vähenemist saab tagasi pöörata parenteraalse atropiini või isoprenaliiniga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA38

Toimemehhanism

Osanimood on tugevatoimeline sfingosiin 1-fosfaadi (S1P) retseptori modulaator, mis seondub suure afiinsusega sfingosiin 1-fosfaadi retseptoritega 1 ja 5. Osanimoodil on minimaalne aktiivsus S1P₂, S1P₃ ja S1P₄ suhtes või see puudub. *In vitro* oli osanimoodil ja selle põhilistel aktiivsetel metaboliitidel S1P₁ ja S1P₅ suhtes sarnane aktiivsus ja selektiivsus. Osanimoodi ravitoime mehhanism MS-i ja haavandilise koliidi puhul on teadmata, kuid see võib hõlmata lümfotsüütide kesknärvisüsteemi ja soolde liikumise vähenemist.

Osanimoodi poolt esilekutsutud lümfotsüütide vähenemine perifeerses vereringes mõjutab leukotsüütide alarühmi erinevalt, vähendades rohkem adaptiivse immuunvastuse tekkimises osalevaid rakke. Osanimood mõjutab minimaalselt loomuliku immuunvastuse tekkimises osalevaid rakke, mis aitavad kaasa immuunsuse kontrollile.

Osanimood metaboliseerub inimorganismis laialdaselt ja moodustab mitmeid tsirkuleerivaid aktiivseid metaboliite, sealhulgas kahte põhilist metaboliiti (vt lõik 5.2). Inimestel moodustab ligikaudu 94% vereringes sisalduvatest toimeainetest osanimood (6%) ja selle kaks tähtsamat metaboliiti CC112273 (73%) ja CC1084037 (15%) (vt lõik 5.2).

Farmakodünaamilised toimed

Perifeerse vere lümfotsüütide vähenemine

Aktiivse kontrolliga MS-i ja platseebokontrolliga haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes vähenes lümfotsüütide keskmine arv võrreldes ravieelsega 3 kuu möödumisel umbes 45% (ligikaudne keskmine vere lümfotsüütide arv $0,8 \times 10^9/l$) ja püsisid osanimoodiga ravimise ajal stabiilsed. Pärast 0,92 mg osanimoodi manustamise katkestamist taastus perifeerse vere lümfotsüütide arv normi piiridesse mediaanselt ligikaudu 30 päevaga, kusjuures 80% kuni 90% patsientidest saavutas normi kolme kuu jooksul (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Rooja kalprotektiinisalduse (FCP) vähenemine

Haavandilise koliidiga patsientidel vähenes osanimoodiga ravimise tulemusena induktsiooniperioodil põletikumarkeri rooja kalprotektiini (FTP) sisaldus, mis püsis seejärel kogu säilitusravi jooksul.

Südame löögisagedus ja rütm

Osanimood võib põhjustada südame löögisageduse pöörduvat aeglustumist annustamise alguses (vt lõigud 4.4 ja 4.8). See negatiivne kronotroopne toime on mehaaniliselt seotud G-valguga seotud sissepoole korrigeerivate kaaliumi (*G-protein-coupled inwardly rectifying potassium*, GIRK) kanalite aktiveerimisega S1P₁ retseptori stimuleerimise kaudu osanimoodi ja selle aktiivsete metaboliitide poolt, mis põhjustab rakkude hüperpolarisatsiooni ja erutuse vähenemist, ning nende maksimaalne toime südame löögisagedusele avaldus 5 tunni jooksul pärast annustamist. Selle funktsionaalse antagonismi tõttu S1P₁ retseptorite juures desensitiseerib osanimoodi annuse järkjärguline suurendamine 0,23 mg-lt, millele järgneb 0,46 mg ja 0,92 mg, järk-järgult GIRK-kanaleid kuni

säilitusannuse saavutamiseni. Pärast annuse suurendamise perioodi, kui osanimoodi manustamist jätkatakse, läheb südame löögisagedus ravieelsele tasemele.

Potentsiaalne QT-intervalli pikendav toime

Randomiseeritud, positiivse ja platseebokontrolliga põhjalikus QT uuringus, kus tervetel vabatahtlikel rakendati 14-päevast annuse tõstmise graafikut (0,23 mg 4 ööpäeva, 0,46 mg 3 ööpäeva, 0,92 mg 3 ööpäeva ja 1,84 mg 4 ööpäeva), ei täheldatud QTc piknemist, nagu näitas 95% ühepoolse usaldusvahemiku (CI) ülemine piir, mis jäi alla 10 ms. Osanimoodi ja selle peamiste aktiivsete metaboliitide CC112273 ja CC1084037 kontsentratsiooni-QTc analüüs, kus kasutati ühe teise I faasi uuringu andmeid, jäi 95% CI mudel tuletatud QTc (platseebo ja ravieelse taseme suhtes korrigeeritud) suhtes alla 10 ms maksimumkontsentratsioonidel, mis saavutati osanimoodi annustega $\geq 0,92$ mg üks kord ööpäevas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Hulgiskleroos

Osanimoodi hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas, topeltimiteeritud, paralleelrühmade ja aktiivse kontrolliga kliinilises uuringus, mis olid sarnase ülesehituse ja tulemusnäitajatega, ägenemiste ja retsidiividega kulgeva hulgiskleroosi (*relapsing remitting MS, RRMS*) patsientidel. Uuring 1 – SUNBEAM oli 1-aastane uuring, kus patsiendid said määratud ravi ka pärast 12. kuud, kuni kõik registreeritud patsiendid olid uuringu lõpetanud. Uuring 2 – RADIANCE oli 2-aastane uuring. Osanimoodi annus oli 0,92 mg ja 0,46 mg suu kaudu üks kord ööpäevas, algannus 0,23 mg 1. kuni 4. päeval, mille järel annust suurendati kuni 0,46 mg 5. kuni 7. päeval ning seejärel jätkati määratud annusega 8. päeval ja edaspidi. IFN β -1a ehk aktiivse võrdlusravimi annus oli 30 μ g intramuskulaarselt üks kord nädalas.

Mõlemad uuringud kaasasid aktiivse haigusega patsiente, keda määratleti patsientidena, kellel oli esinenud viimase aasta jooksul vähemalt üks ägenemine või üks ägenemine kahe viimase aasta jooksul ja tõendid vähemalt ühe gadoliiniumiga kontrasteeruva (GdE) kolde kohta viimase aasta jooksul ning kelle laiendatud puudestaatuse skaala (*Expanded Disability Status Scale, EDSS*) skoor oli vahemikus 0...5,0.

Neuroloogilised hindamised tehti enne ravi, iga kolme kuu järel ja arvatava ägenemise ajal. MRT-uuringud tehti enne ravi (uuringud 1 ja 2), 6. kuul (SUNBEAM), 1. aastal (uuringud 1 ja 2) ja 2. aastal (RADIANCE).

Nii SUNBEAMi kui ka RADIANCE'i esmane tulemusnäitaja oli ägenemiste sagedus aastas (*annualised relapse rate, ARR*) raviperioodil (vähemalt 12 kuu jooksul) (SUNBEAM) ja 24 kuu jooksul (RADIANCE). Peamised teised tulemusnäitajad olid 1) uute või suurenevate MRT T2 hüperintensiivsete kollete arv 12 ja 24 kuu jooksul, 2) MRT T1 GdE kollete arv 12. ja 24. kuul ning 3) aeg puude kinnitatud progresseerumiseni, mida määratleti kui vähemalt 1-punktiline ja 12 nädalat püsinud suurenemine ravieelse taseme EDSS-ist. Puude kinnitatud progresseerumist hinnati uuringute 1 ja 2 koondanalüüsis prospektiivselt.

SUNBEAMis randomiseeriti 1346 patsienti, kes said osanimoodi 0,92 mg (n = 447), osanimoodi 0,46 mg (n = 451) või IFN β -1a IM-i (n = 448); 94% patsientidest, kes said osanimoodi 0,92 mg, 94% patsientidest, kes said osanimoodi 0,46 mg, ja 92% patsientidest, kes said IFN β -1a IM-i, osalesid uuringus lõpuni. RADIANCE'is randomiseeriti 1313 patsienti, kes said osanimoodi 0,92 mg (n = 433), osanimoodi 0,46 mg (n = 439) või IFN β -1a IM-i (n = 441); 90% patsientidest, kes said osanimoodi 0,92 mg, 85% patsientidest, kes said osanimoodi 0,46 mg, ja 85% patsientidest, kes said IFN β -1a IM-i, osalesid uuringus lõpuni. Kahte uuringusse registreeritud patsientide keskmine vanus oli 35,5 aastat (vahemik 18...55), 67% olid naised, keskmine aeg MS-i sümptomite avaldumisest oli 6,7 aastat. Ravieelse EDSS-i skoori mediaan oli 2,5; umbes üks kolmandik patsientidest olid saanud haigust modifitseerivat ravi (*disease modifying therapy, DMT*), peamiselt interferooni või glatirameeratsetaati. Ravieelselt oli eelmise aasta ägenemiste keskmine arv 1,3 ja 45% patsientidest oli üks või mitu T1 Gd-kontrasteeruvat kollet (keskmine 1,7).

SUNBEAM'i ja RADIANCE'i tulemusi näitab tabel 3. Osanimoodi tõhusus on näidatud 0,92 mg osanimoodi puhul ning tabelis 3 on esitatud uuringu tulemusnäitajate kohta oluline annuse efekt. 0,46 mg efektiivsust nii kindlalt ei tõestatud, sest selle annusega ei tõestatud olulist mõju uuringu RADIANCE esmasele tulemusnäitajale, võttes arvesse eelistatavat negatiivset binoomjaotust kasutava

mudeli strateegiat.

Tabel 3. Peamised kliinilised ja MRT tulemusnäitajad RMS-i patsientidel uuringus 1 – SUNBEAM ja uuringus 2 – RADIANCE

Tulemusnäitajad	SUNBEAM (≥ 1 aasta)*		RADIANCE (2 aastat)	
	Osanimood 0,92 mg (n = 447) %	IFN β-1a IM 30 µg (n = 448) %	Osanimood 0,92 mg (n = 433) %	IFN β-1a IM 30 µg (n = 441) %
Kliinilised tulemusnäitajad				
Ägenemiste sagedus aastas (esmane tulemusnäitaja)	0,181	0,350	0,172	0,276
Suhteline vähenemine	48% (p < 0,0001)		38% (p < 0,0001)	
Ägenemiste vaba osakaal**	78% (p = 0,0002) ¹	66%	76% (p = 0,0012) ¹	64%
Kolme kuu kinnitatud puude progresseerumisega (CDP) osakaal† ² Riskitiheduste suhe (95% CI)	7,6% osanimoodi vs. 7,8% IFN β-1a IM 0,95 (0,679; 1,330)			
Kuue kuu CDP-ga osakaal† ² Riskitiheduste suhe (95% CI)	5,8% Zeposia vs. 4,0% IFN β-1a IM 1,413 (0,922; 2,165)			
MRT tulemusnäitajad				
Uute või suurenevate T2 hüperintensiivsete kollete keskmine arv MRT uuringu kohta ³	1,465	2,836	1,835	3,183
Suhteline vähenemine	48% (p < 0,0001)		42% (p < 0,0001)	
T1 Gd kontrasteeruvate kollete keskmine arv ⁴	0,160	0,433	0,176	0,373
Suhteline vähenemine	63% (p < 0,0001)		53% (p = 0,0006)	

* Keskmine kestus oli 13,6 kuud.

** Tulemusnäitajate nominaalne p-väärtus, mis ei sisaldu hierarhilises testis ja mida ei ole mitmesuse suhtes korrigeeritud.

† Puude progresseerumine on määratud kui 1-punktiline suurenemine EDSS-is, kinnitatuna kolm või kuus kuud hiljem

6 kuu kinnitatud puude progresseerumise järelanalüüsis, mis hõlmas avatud jätku-uuringu andmeid (3. uuring), oli riskitiheduste suhe (95% usaldusvahemik) 1,040 (0,730; 1,482.)

¹ Logaritmiline astaktest

² Uuringute 1 ja 2 prospektiivselt planeeritud koondanalüüs

³ 1. uuringus 12 kuu jooksul ja 2. uuringus 24 kuu jooksul.

⁴ 1. uuringus 12 kuu järel ja 2. uuringus 24 kuu järel.

Uuringutes SUNBEAM ja RADIANCE andis ravi 0,92 mg osanimoodiga tulemuseks vähenemise keskmises protsentuaalses muutuses võrreldes ravielse tasemega normaliseeritud ajumahu, võrreldes IFN β-1a IM-i raviga (vastavalt -0,41% versus -0,61%, ja -0,71% versus -0,94%, nominaalne p-väärtus mõlemas uuringus < 0,0001).

Uuringusse kaasati haigust modifitseerivat ravi varem mitte saanud ja seda saanud patsiendid, kellel oli aktiivne haigus, mida määratleti kliiniliste näitajate ja piltuuringutega. Haiguse aktiivsuse erinevate ravielsete tasemetega, sealhulgas aktiivse ja väga aktiivse haigusega patsiendipopulatsioonide järelanalüüsid näitasid, et osanimoodi efektiivsus kliiniliste ja piltuuringute tulemusnäitajate põhjal oli üldises populatsioonis ühtlane.

Pikaajalised andmed

Patsiendid, kes läbisid III faasi uuringud SUNBEAM ja RADIANCE, võisid minna edasi avatud jätku-uuringusse (uuring 3 – DAYBREAK). Neil 751 patsiendil, kes randomiseeriti alguses saama 0,92 mg osanimoodi ja keda raviti kuni kolm aastat, oli pärast teist raviaastat (korrigeeritud) ARR 0,124.

Haavandiline koliit

Osanimoodi efektiivsust ja ohutust hinnati kahes mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus [TRUENORTH-I (induktsiooniperiood) ja TRUENORTH-M (säilitusravi periood)] mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga täiskasvanud, alla 75 aasta vanustel patsientidel. Uuringus TRUENORTH-I osalenud patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 rühmadesse, kellele manustati kas 0,92 mg osanimoodi või platseebot. 10-nädalasele induktsiooniperioodile (TRUENORTH-I) järgnes 42-nädalane randomiseeritud, ärajätuga säilitusravi periood (TRUENORTH-M), raviperiood kokku oli 52 nädalat. Osanimoodi manustati haavandilise koliidi korral monoterapiana (s.t kasutamata samaaegselt bioloogilisi ravimeid ja mittekortikosteroidseid immunosuppressante).

Uuringus osalesid mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga patsiendid, mida määratleti algtaasel (0-nädal) Mayo skoorina 6 kuni 12, sealhulgas Mayo endoskoopia alamskoorina ≥ 2 .

TRUENORTH-I (induktsiooniuuring)

Uuringus TRUENORTH-I randomiseeriti patsiendid saama kas 0,92 mg osanimoodi suukaudselt üks kord ööpäevas (n = 429) või platseebot (n = 216), alustades annuse tiitrimisega (vt lõik 4.2). Patsiendid kasutasid enne induktsiooniperioodi ja selle ajal samaaegselt stabiilses annuses aminosaltsülaate (nt mesalasiin 71%; sulfasalasiin 13%) ja/või suukaudseid kortikosteroide (33%).

30%-l patsientidest oli ebapiisav ravivastus, ravivastuse kadu või ei talunud TNF-i blokaatoreid. Neist eelnevalt bioloogilist ravi saavatest patsientidest 63% kasutas vähemalt kahte või enam bioloogilist ravimit, sealhulgas TNF-i blokaatoreid; 36% ei saavutanud kunagi ravivastust ühelegi TNF-i blokaatorile; 65%-l kadus ravivastus TNF-i blokaatorile; 47% kasutas integriini retseptori blokaatorit (nt vedolizumab). 41%-l patsientidest ebaõnnestus ravi immunomoduleerivate ainetega ja/või ei talunud neid. Algtasel oli patsientidel mediaanne Mayo skoor 9 ning 65%-l patsientidest oli see 9 või vähem ja 35%-l üle 9.

Esmane tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon 10. nädalaks ja põhilised teised tulemusnäitajad 10. nädalaks olid kliiniline ravivastus, endoskoopiline paranemine ja limaskesta paranemine.

Kliinilise remissiooni, kliinilise ravivastuse, endoskoopilise paranemise ja limaskesta paranemise saavutas 10. nädalaks oluliselt suurem osa osanimoodiga ravitud patsientidest võrreldes platseeboga, nagu näidatud tabelis 4.

Tabel 4. Uuringu TRUENORTH-I induktsiooniperioodil efektiivsuse tulemusnäitajatele vastavate patsientide osakaal (10. nädalal)

	Osanimood 0,92 mg (N = 429) ^f		Platseebo (N = 216) ^f		Ravi erinevus % ^a (95% usaldusvahemik)
	n	%	n	%	
Kliiniline remissioon^b	79	18%	13	6%	12% (7,5; 17,2)^f
Varasema ravita TNF-i blokaatoriga	66/299	22%	10/151	7%	
Varasema raviga TNF-i blokaatoriga	13/130	10%	3/65	5%	

	Osanimood 0,92 mg (N = 429) ^f		Platseebo (N = 216) ^f		Ravi erinevus % ^a (95% usaldusvahemik)
	n	%	n	%	
Kliiniline ravivastus^c	205	48%	56	26%	22% (14,4; 29,3)^f
Varasema ravita TNF-i blokaatoriga	157/299	53%	44/151	29%	
Varasema raviga TNF-i blokaatoriga	48/130	37%	12/65	19%	
Endoskoopiline paranemine^d	117	27%	25	12%	16% (9,7; 21,7)^f
Varasema ravita TNF-i blokaatoriga	97/299	32%	18/151	12%	
Varasema raviga TNF-i blokaatoriga	20/130	15%	7/65	11%	
Limaskesta paranemine^e	54	13%	8	4%	9% (4,9; 12,9)^g
Varasema ravita TNF-i blokaatoriga	47/299	16%	6/151	4%	
Varasema raviga TNF-i blokaatoriga	7/130	5%	2/65	3%	

CI (confidence interval) = usaldusvahemik; TNF (tumour necrosis factor) = tuumori nekroosi faktor.

^a Ravi erinevus (kohandatud stratifitseerimisteguritega, milleks on varasem ravi TNF-i blokaatoriga ja algtasemel kortikosteroidide kasutamine).

^b Kliinilist remissiooni määratletakse kui: rektaalse veritsemise skoor = 0, roojamissageduse skoor ≤ 1 (ja vähenemine ≥ 1 punkti algtaseme roojamissageduse skoorist) ja endoskoopia alamskoor ≤ 1 ilma hapruseta.

^c Kliinilist ravivastust määratletakse 9-punktilise Mayo skoori vähenemisena algtasemega võrreldes ≥ 2 punkti ja ≥ 35% ning rektaalse veritsemise skoori vähenemisena algtasemega võrreldes ≥ 1 või absoluutse rektaalse veritsemise skoorina ≤ 1 punkti.

^d Endoskoopilist paranemist määratletakse Mayo endoskoopilise skoorina ≤ 1 ilma hapruseta.

^e Limaskesta paranemist koos histoloogilise remissiooniga määratletakse Mayo endoskoopilise skoorina ≤ 1 punkti ilma hapruseta ja histoloogilise remissioonina (Geboesi skoor < 2,0, mis näitas neutrofiilide puudumist epiteeli krüptides või limaskesta päris kihis, eosinofiilide arvu mitteduurenemist, krüptide mittehävimist ning erosioonide, haavandite või granulatsioonkoe puudumist).

^f p < 0,0001.

^g p < 0,001.

Rektaalse veritsemise ja roojamissageduse alamskoorid

Rektaalse veritsemise ja roojamissageduse vähenemist täheldati juba 2. nädalal (s.t 1 nädal pärast nõutava 7-päevase annuse tiitrimise lõpetamist) osanimoodiga ravitud patsientidel. Nominaalselt saavutas sümptomaatilise remissiooni oluliselt suurem osa uuringus osalejatest, määratletakse kui rektaalse veritsemise skoor=0 ja roojamissageduse skoor ≤ 1 ja vähenemine ≥ 1 punkti algtaseme skoorist, kes kasutasid induktsiooniperioodil osanimoodi 0,92 mg, võrreldes platseeboga 5. nädalal (27% vs 15%) ja 10. nädalal (37,5% versus 18,5%).

Patsientidel, kellel roojamissageduse skoor ja/või rektaalse veritsemise skoor vähenesid ravieelsega võrreldes vähemalt 1 punkti võrra, kuid kellel uuringus TRUENORTH-I 10. nädalaks kliinilist ravivastust ega kliinilist remissiooni ei saavutatud, oli sümptomaatilise remissiooni esinemissagedus suurem pärast veel 5 nädalat kestnud ravi osanimoodiga, 21% (26/126). Sümptomaatilise remissiooni esinemissagedus neil patsientidel suurenes jätkuvalt täiendava 46-nädalase ravi jooksul, 50% (41/82).

TRUENORTH-M (säilitusravi uuring)

Patsientide randomiseerimiseks ravile säilitusravi uuringus (TRUENORTH-M) pidi patsient olema saanud 0,92 mg osanimoodi ja pidi olema saavutanud induktsiooniperioodi 10. nädalaks kliinilise ravivastuse. Patsient võis tulla uuringust TRUENORTH-I või avatult 0,92 mg osanimoodi saanud rühmast. Patsiendid randomiseeriti uuesti topeltpimedal meetodil (1:1) saama 42 nädala jooksul kas 0,92 mg osanimoodi (n = 230) või platseebot (n = 227). Uuringu kogukestus oli 52 nädalat, mis hõlmas nii induktsiooniperioodi kui ka säilitusravi perioodi. Efektiivsust hinnati 52. nädalal. Samaaegne ravi aminosalitsülaatidega pidi jääma 52. nädalani stabiilseks. Samaaegselt kortikosteroidide kasutavad patsiendid pidid pärast säilitusravi perioodi algust oma annust järk-järgult vähendama.

Uuringusse kaasamisel oli 35%-l patsientidest kliiniline remissioon, 29% patsientidest kasutas kortikosteroide ja 31% patsientidest oli varem ravitud TNF-i blokaatoritega.

Nagu tabelis 5 on näidatud, oli esmane tulemusnäitaja patsientide osakaal, kellel oli 52. nädalal kliiniline remissioon. Põhilised teised tulemusnäitajad 52. nädalal olid patsientide osakaalud, kellel oli saavutatud kliiniline ravivastus, endoskoopiline paranemine, 10. nädalal kliinilise remissiooni saavutanud patsientide alamrühma kliinilise remissiooni säilimine 52. nädalal, kortikosteroididevaba kliiniline remissioon, limaskesta paranemine ja püsiv kliiniline remissioon.

Tabel 5. Uuringu TRUENORTH-M säilitusravi perioodil efektiivsuse tulemusnäitajatele vastavate patsientide osakaal (52. nädalal)

	Osanimood 0,92 mg (N = 230)		Platseebo (N = 227)		Ravi erinevus % ^a (95% usaldusvahemik)
	n	%	n	%	
Kliiniline remissioon^b	85	37%	42	19%	19% (10,8; 26,4)ⁱ
Varasema ravita TNF-i blokaatoriga	63/154	41%	35/158	22%	
Varasema raviga TNF-i blokaatoriga	22/76	29%	7/69	10%	
Kliiniline ravivastus^c	138	60%	93	41%	19% (10,4; 28,0)ⁱ
Varasema ravita TNF-i blokaatoriga	96/154	62%	76/158	48%	
Varasema raviga TNF-i blokaatoriga	42/76	55%	17/69	25%	
Endoskoopiline paranemine^d	105	46%	60	26%	19% (11,0; 27,7)^j
Varasema ravita TNF-i blokaatoriga	77/154	50%	48/158	30%	
Varasema raviga TNF-i blokaatoriga	28/76	37%	12/69	17%	
Kliinilise remissiooni püsimine 52. nädalal patsientide alarühmal, kellel oli remissioon 10. nädalal^e	41/79	52%	22/75	29%	24% (9,1; 38,6)^k
Varasema ravita TNF-i blokaatoriga	37/64	58%	19/58	33%	
Varasema raviga TNF-i blokaatoriga	4/15	27%	3/17	18%	
Kortikosteroididevaba kliiniline remissioon^f	73	32%	38	17%	15% (7,8; 22,6)^j
Varasema ravita TNF-i blokaatoriga	55/154	36%	31/158	20%	
Varasema raviga TNF-i blokaatoriga	18/76	24%	7/69	10%	
Limaskesta paranemine^g	68	30%	32	14%	16% (8,2; 22,9)^j
Varasema ravita TNF-i blokaatoriga	51/154	33%	28/158	18%	
Varasema raviga TNF-i blokaatoriga	17/76	22%	4/69	6%	
Püsiv kliiniline remissioon^h	41	18%	22	10%	8% (2,8; 13,6)^l
Varasema ravita TNF-i blokaatoriga	37/154	24%	19/158	12%	
Varasema raviga TNF-i blokaatoriga	4/76	5%	3/69	4%	

CI (confidence interval) = usaldusvahemik; TNF (tumor necrosis factor) = tuumori nekroosi faktor.

^a Ravi erinevus (kohandatud stratifitseerimisteguritega, milleks on kliiniline remissioon ja kortikosteroidide kasutamine 10. nädalal).

^b Kliinilist remissiooni määratletakse kui: rektaalse veritsemise skoor = 0 ja roojamissageduse skoor ≤ 1 punkt (ja vähenemine ≥ 1 punkti algaseme roojamissageduse skoorist) ja endoskoopia alamskoor ≤ 1 ilma hapruseta.

^c Kliinilist ravivastust määratletakse 9-punktilise Mayo skoori vähenemisena algasemega võrreldes ≥ 2 punkti ja ≥ 35% ning rektaalse veritsemise skoori vähenemisena algasemega võrreldes ≥ 1 punkt või absoluutse rektaalse veritsemise skoorina ≤ 1 punkt.

^d Endoskoopilist paranemist määratletakse endoskoopilise skoorina ≤ 1 punkt ilma hapruseta.

^e Remissiooni püsimist määratletakse kliinilise remissioonina 52. nädalal patsientide alarühmal, kellel oli 10. nädalal kliiniline remissioon.

^f Kortikosteroididevaba remissiooni määratletakse kliinilise remissioonina 52. nädalal, kasutamata kortikosteroide ≥ 12 nädalat.

^g Limaskesta paranemist määratletakse Mayo endoskoopilise skoorina ≤ 1 ilma hapruseta ja histoloogilise remissioonina (Geboesi skoor < 2,0, mis näitas neutrofiilide puudumist epiteeli krüptides või limaskesta päris kihis, eosinofiilide arvu mittesuurenemist, krüptide mittehävimist ning erosioonide, haavandite või granulaatsiooni puudumist).

^h Püsivat kliinilist remissiooni määratletakse kliinilise remissioonina 10. nädalal ja 52. nädalal kõigil uuringus osalejatel, kes alustasid säilitusravi perioodi.

ⁱp < 0,0001.

^jp < 0,001.

^kp = 0,0025.

^lp = 0,0030.

Steroididevaba limaskesta paranemine ja steroididevaba (2 komponendiga) sümptomaatiline remissioon

52. nädalal saavutas oluliselt suurem osa 0,92 mg osanimoodiga pidevat ravi saanud patsientidest võrreldes uuesti platseeborühma randomiseeritud patsientidega kortikosteroididevaba (vähemalt 12 nädalat) sümptomaatilise remissiooni (42,2% osanimoodi rühmas *versus* 30,4% platseeborühmas) ja kortikosteroididevaba (vähemalt 12 nädalat) endoskoopilise paranemise (40,0% osanimoodi rühmas *versus* 23,3% platseeborühmas).

Histoloogiline remissioon 10. ja 52. nädalal

Histoloogilist remissiooni (määratletakse Geboesi indeksi skoorina < 2,0 punkti) hinnati uuringu TRUENORTH-I 10. nädalal ja uuringu TRUENORTH-M 52. nädalal. 10. nädalal saavutas histoloogilise remissiooni oluliselt suurem osa 0,92 mg osanimoodiga ravitud patsientidest (18%) võrreldes platseeboga ravitud patsientidega (7%). 52. nädalal täheldati selle toime püsimist oluliselt suuremal osal 0,92 mg osanimoodiga ravitud histoloogilise remissiooniga patsientidest (34%) võrreldes platseeboga ravitud patsientidega (16%).

Pikaajalised andmed

Patsiendid, kes ei saavutanud induktsiooniperioodi lõpuks kliinilist ravivastust, kaotasid säilitusravi perioodil ravivastuse või lõpetasid uuringu TRUENORTH, olid tingimustele vastavad avatud jätku-uuringusse kaasamiseks ja said raviks 0,92 mg osanimoodi. Avatud jätku-uuringusse kaasatud patsientidel püsisid kliiniline remissioon, kliiniline ravivastus, endoskoopiline paranemine ja sümptomaatiline remissioon üldjuhul 142 nädalani. Selles jätku-uuringus haavandilise koliidiga patsientidel uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud (ravi keskmise kestusega 22 kuud)

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada osanimoodiga läbi viidud uuringute tulemused MS-iga ja haavandilise koliidiga laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Osanimood metaboliseerub inimese organismis laialdaselt ja moodustab mitmeid tsirkuleerivaid aktiivseid metaboliite, sh kaks tähtsamat aktiivset metaboliiti CC112273 ja CC1084037, millel on sarnane aktiivsus ja selektiivsus S1P₁ ja S1P₅ lähteühendi suhtes. Osanimoodi, CC112273 ja CC1084037 maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) kasvasid osanimoodi 0,46 mg kuni 0,92 mg annusevahemikus proportsionaalselt (0,5- kuni ühekordne soovitatud annus). Pärast korduvannustamist moodustavad umbes 94% toimeainetest vereringes kokku osanimood (6%), CC112273 (73%) ja CC1084037 (15%). RRMS-i puhul oli 0,92 mg üks kord ööpäevas suukaudse annuse puhul geomeetriline keskmine [variatsioonikoeffitsient (CV%)] C_{max} ja AUC_{0-24h} tasakaaluseisundis vastavalt 231,6 pg/ml (37,2%) ja 4223 pg*h/ml (37,7%) osanimoodi puhul ning 6378 pg/ml (48,4%) ja 132 861 pg*h/ml (45,6%) CC112273 puhul. CC1084037 puhul on C_{max} ja AUC_{0-24h} ligikaudu 20% CC112273 omadest. CC112273 mõjutavad tegurid rakenduvad ka CC1084037-le, sest need on vastastikku teisenduvad metaboliidid. Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et retsiveerunud hulgiskleroosi või haavandilise koliidiga patsientidel ei olnud neis farmakokineetika parameetrites olulisi erinevusi.

Imendumine

Osanimoodi T_{max} on umbes 6...8 tundi. CC112273 T_{max} on umbes 10 tundi.

Osanimoodi manustamine koos suure rasva- ja kalorisisaldusega toiduga ei mõjutanud osanimoodi ekspositsiooni (C_{max} ja AUC). Seega võib osanimoodi võtta koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Osanimoodi keskmine (CV%) näiline jaotusruumala (V_z/F) oli 5590 l (27%), osutades laialdasele jaotumisele kudedes. Osanimoodi seonduvus inimese plasmavalkudega on umbes 98,2%. CC112273 ja CC1084037 seonduvus inimese plasmavalkudega on vastavalt umbes 99,8% ja 99,3%.

Biotransformatsioon

Osanimood metaboliseerub laialdaselt mööda mitut biotransformatsiooni teed, sh aldehüüdi dehüdrogenaas ja alkoholi dehüdrogenaas (ALDH/ADH), tsütokroom P450 (CYP) isovormid 3A4 ja 1A1 ning soole mikrofloora, ja üldises metabolismis ei domineeri ükski kindel ensüümisüsteem. Pärast korduvat annustamist ületavad kahe põhilise aktiivse metaboliidi, CC112273 ja CC1084037, AUC-d vastavalt 13-kordselt ja 2,5-kordselt osanimoodi AUC-d. *In vitro* uuringud näitasid, et monoamiini oksüdaas B (MAO-B) aitab moodustada CC112273 (vahendatuna vähe tähtsa aktiivse metaboliidi RP101075 poolt), aga CC112273 metabolismi on hõlmatud CYP2C8 ja oksüüdreduktaasid. CC1084037 moodustub otse CC112273-st ja sellest omakorda pöördmetabolismi teel CC112273. Nende kahe aktiivse metaboliidi vastastikust teisendust vahendavad karbonüülrduktaasid (*carbonyl reductases*, CBR), aldo-ketoreduktaas (AKR) 1C1/1C2 ja/või 3 β - ja 11 β -hüdroksüsteroid-dehüdrogenaas (HSD).

Eritumine

Osanimoodi keskmine (CV%) näiline suukaudne kliirens oli umbes 192 l/h (37%). Osanimoodi keskmine (CV%) plasma poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli umbes 21 tundi (15%). Osanimoodi tasakaaluseisund saavutati 7 päevaga, hinnanguline akumulatsioonimäär pärast korduvat suukaudset 0,92 mg üks kord ööpäevas manustamist oli umbes 2.

CC112273 mudelipõhine keskmine (CV%) efektiivne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli RMS-i patsientidel umbes 11 päeva (104%) ja keskmine (CV%) aeg tasakaaluseisundini umbes 45 päeva (45%) ja akumulatsioonimäär umbes 16 (101%), mis näitas CC112273 domineerimist osanimoodi suhtes. CC112273 ja selle otsese vastastikku teiseneva metaboliidi CC1084037 plasmatasemed vähenesid paralleelselt terminaalset faasis, andes mõlema metaboliidi puhul sarnaseid $t_{1/2}$ tulemusi. CC1084037 tasakaaluseisundi saavutamine ja akumulatsioonimäär kehtivad eeldatavalt ka CC112273 puhul. Pärast üht suukaudset 0,92 mg [¹⁴C]-osanimoodi annust väljutati umbes 26% ja 37% radioaktiivsusest vastavalt uriini ja väljaheitega, peamiselt inaktiivsete metaboliitidena. Osanimoodi, CC112273 ja CC1084037 kontsentratsioonid uriinis olid väga väikesed, näidates, et neerukliirens ei ole osanimoodi, CC112273 ja CC1084037 oluline väljutustee.

Patsientide erirühmade farmakokineetika

Neerukahjustus

Spetsiaalses neerukahjustuse uuringus olid osanimoodi ja CC112273 ekspositsioonid (AUC_{last}) pärast ühekordset suukaudset 0,23 mg osanimoodi annust lõppfaasis neeruhaigusega patsientidel (n = 8) vastavalt umbes 27% ja 23% kõrgemad kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (n = 8). Selle uuringu järgi ei avaldanud neerukahjustus osanimoodi või CC112273 farmakokineetikale kliiniliselt olulist mõju. Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida.

Maksakahjustus

Spetsiaalses maksakahjustuse uuringus olid osanimoodi ja CC112273 ekspositsioonid (AUC_{last}) pärast ühekordset suukaudset 0,23 mg osanimoodi annust kerge maksakahjustusega (Child-Pugh' A, n = 8) patsientidel vastavalt umbes 11% ja 31% madalamad kui normaalse maksafunktsiooniga patsientidel (n = 7). Osanimoodi ja CC112273 ekspositsioonid (AUC_{last}) olid mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' B, n = 8) patsientidel vastavalt umbes 27% kõrgemad ja 33% madalamad kui normaalse maksafunktsiooniga patsientidel (n = 8). Neid erinevusi ei peetud kliiniliselt oluliseks. Osanimoodi farmakokineetikat ei ole hinnatud tõsise maksakahjustusega patsientidel. Kerge või keskmise maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A ja B) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Tõsise maksakahjustusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel on kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi kohaselt oli CC112273 kontsentratsioon üle 65 aasta vanustel patsientidel stabiilses olekus (AUC) ligikaudu 3...4% suurem kui 45...65 aasta vanustel patsientidel ning 27% suurem kui alla 45 aasta vanustel täiskasvanud patsientidel. Eakatel patsientidel ei ole farmakokineetikas olulisi erinevusi.

Lapsed

Osanimoodi manustamise kohta lastele või noorukitele (< 18 aastat) andmed puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse uuringutes hiirtel (kuni 4 nädalat), rottidel (kuni 26 nädalat) ja ahvidel (kuni 39 nädalat) mõjutas osanimood märgatavalt lümfisüsteemi (lümfopenia, lümfikoe atroofia ja vähenenud antikehareaktsioon) ja suurendas kopsude kaalu ja mononukleaarse alveolaarinfilttraadi esinemissagedust, mis on kooskõlas selle esmase aktiivsusega SIP₁ retseptorite juures (vt lõik 5.1). Korduvtoksilisuse uuringutes olid täheldatud kõrvaltoimeteta tasemel ebaproportsionaalsete põhiliste aktiivsete ja püsivate inimese metaboliitide CC112273 ja CC1084037 (vt lõik 5.2) ja isegi kõigi inimesele mõjuvate toimeainete (osanimood koos mainitud metaboliitidega) süsteemsed kontsentratsioonid madalamad, kui on eeldatav patsientidel maksimaalse inimesel kasutatava annusega 0,92 mg osanimoodi.

Genotoksilisus ja kantserogeensus

Osanimoodil ja selle põhilistel inimesel aktiivsetel metaboliitidel potentsiaalset *in vitro* ega *in vivo* genotoksilisust ei esinenud.

Osanimoodi hinnati kantserogeensusuhte kuuekuulise Tg.rasH2 bioanalüüsiga hiirtel ja kaheaastase bioanalüüsiga rottidel. Kaheaastases rottide bioanalüüsis ühegi osanimoodi annuse juures raviga seotud kasvajaid ei esinenud. Ent metaboliidi ekspositsioon kõige suurema testitud annuse juures oli CC112273 puhul 62% inimeste ekspositsioonist osanimoodi 0,92 mg maksimaalse kliinilise annuse juures ja CC1084037 puhul 18% inimeste ekspositsioonist.

Kuuekuulises Tg.rasH2 hiirtega tehtud uuringus suurenes hemangiosarkoomide esinemissagedus statistiliselt oluliselt ja annusest sõltuvalt. Hemangiosarkoomi esinemissagedus oli statistiliselt oluliselt suurem väikese annuse korral (8 mg/kg ööpäevas) isasloomadel ning nii isas- kui ka emasloomadel keskmise ja suure annusetaseme korral (25 mg/kg ööpäevas ja 80 mg/kg ööpäevas) võrreldes samaaegsete kontrollrühmadega. Kontrastina rottidele ja inimestele tuleneb hiire SIP₁ retseptori agonismist püsiv platsentaalse kasvufaktori 2 (*placental growth factor 2*, PLGF2) tootmine ja sellest lähtudes püsiv vaskulaarsete endoteelirakkude mitoos, mis võib põhjustada SIP₁ agonistide puhul esinevaid liigispetsiifilisi hemangiosarkoome. Seega võivad hiirtel esinevad SIP₁ retseptori agonismiga seotud hemangiosarkoomid olla liigispetsiifilised ning mitte prognoosida riski inimestel.

Ühegi teise Tg.rasH2 hiirtega tehtud uuringu annuse juures ravist sõltuvaid kasvajaid ei tekkinud. Kahe põhilise ebaproportsionaalse inimesel aktiivse metaboliidi kontsentratsioon Tg.rasH2 hiirtel kõige väiksema testitud annuse juures oli CC112273 puhul 2,95 korda ja CC1084037 puhul 1,4 korda üle inimeste ekspositsiooni maksimaalse kliinilise annuse 0,92 mg osanimoodi korral.

Reproduktsioonitoksilisus

Osanimood ei mõjutanud meeste ja naiste fertiilsust kuni kõigi toimeainete (osanimood koos metaboliitidega CC112273 ja CC1084037) ligikaudu 150-kordse süsteemse kontsentratsioonini maksimaalse inimesel kasutatava annuse 0,92 mg osanimoodi korral.

Emasloomade ravi osanimoodiga kahjustas embrüo ja loote arengut, ohutuspiirid olid väikesed (rottidel) või puudusid (küülikutel), lähtudes süsteemsete kontsentratsioonide võrdlusest kogu toimeainete kontsentratsiooniga, põhjustades embrüote letaalsust ja teratogeensusust (generaliseerunud turse/anasarka ja munandite väärarendid rottidel, sabalülide väärarendid ja suurte veresoonte

arenguhäired küülikutel). Veresoonte leiud rottidel ja küülikutel on kooskõlas S1P₁ eeldatava farmakoloogiaga.

Pre- ja postnataalset arengut osanimoodi manustamine kogu toimeainete kuni 5,6-kordse süsteemse kontsentratsioonini maksimaalse inimesel kasutatava annuse 0,92 mg osanimoodi korral ei mõjutanud. Osanimood ja selle metaboliidid esinesid rottide piimas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Naatriumkroskarmelloos
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Zeposia 0,23 mg ja 0,46 mg

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Zeposia 0,92 mg

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Trükivärv

Šellak (E904)

Raudoksiid, must (E172)

Propüleenglükool (E1520)

Kontsentreeritud ammoniaagilahus (E527)

Kaaliumhüdroksiid (E525)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüvinüülkloriid (PVC) / polüklorotrifluoroetüleen (PCTFE) / alumiiniumblister.

Stardipakend: Zeposia 0,23 mg ja 0,46 mg

Pakendis on 7 kõvakapslit (4 × 0,23 mg, 3 × 0,46 mg).

Säilitusravi pakend: Zeposia 0,92 mg

Pakendis on 28 või 98 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Stardipakend – Zeposia 0,23 mg/ 0,46 mg kõvakapslid

EU/1/20/1442/001 (pakendi suurus 7 kõvakapslit)

Säilitusravi pakend – Zeposia 0,92 mg kõvakapslid

EU/1/20/1442/002 (pakendi suurus 28 kõvakapslit)

EU/1/20/1442/003 (pakendi suurus 98 kõvakapslit)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. mai 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Holland

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Zeposia® turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riigi pädeva ametiasutusega kokku leppima teavitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teavituskanalid, levitamiskiisid ja programmi muud aspektid.

Müügiloa hoidja tagab igas liikmesriigis, kus Zeposia turule tuuakse, kõigi tervishoiutöötajate, kes kavatsevad Zeposia't välja kirjutada, varustamise tervishoiutöötaja teabepaketiga, mis sisaldab järgmist:

- teave selle kohta, kuidas leida uusimat ravimi omaduste kokkuvõtet;
- tervishoiutöötaja kontroll-leht;
- juhend patsiendile/hooldajale;
- patsiendi meeldetuletuskaart raseduse kohta.

Tervishoiutöötaja kontroll-leht

Tervishoiutöötaja kontroll-leht peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

- Annuse eskaleerimine ravi alustamisel
 - Ravi tuleb alustada 0,23 mg-ga üks kord ööpäevas 1. kuni 4. päeval, seejärel suurendada annus 0,46 mg-ni üks kord ööpäevas 5. kuni 7. päeval. Pärast annuse eskaleerimist 7 päeva jooksul on üks kord ööpäevas manustatav annus alates 8. päevast 0,92 mg.
- Ravi uuesti alustamine pärast ravi katkestamist
 - Sama eespool tabelis kirjeldatud annuse eskaleerimise raviskeemi on soovitatav kasutada ka ravi katkestamisel:
 - esimese 14 ravipäeva jooksul ravi katkestamisel 1 päevaks või kauemaks;
 - 15. kuni 28. ravipäeva vahemikus rohkem kui 7 päevaks järjest;
 - pärast 28. ravipäeva rohkem kui 14 päevaks järjest.
- Kui ravi katkestatakse eeltoodust lühemaks ajaks, tuleb ravi jätkata järgmise annusega, nagu ette nähtud.
- Nõuded jälgimisele ravi alustamisel:
 - Enne esimest annust
 - Enne Zeposia esimest annust tuleb teha ravieelne elektrokardiogramm (EKG).
 - Võtta arvesse maksafunktsiooni analüüside (transaminaaside aktiivsus ja bilirubiini sisaldus) viimaseid tulemusi (viimase 6 kuu jooksul).
 - Võtta arvesse vererakkude arvu, sealhulgas lümfotsüütide arvu täieliku analüüsi viimaseid tulemusi (viimase 6 kuu jooksul või pärast varasema ravi lõpetamist).
 - Suunata mellitidiabeedi või uveiidiga või varem põetud võrkkestahaigusega patsiendid enne ravi alustamist Zeposia'ga oftalmoloogilisele hindamisele.
 - Enne ravi alustamist Zeposia'ga fertiilses eas naistel peab neil olema kinnitatud negatiivne rasedustest.
 - Esimese annuse korral jälgimist vajavatel patsientidel kuni 6 tundi pärast esimest annust
 - Olemasoleva südamehaigusega patsientidel (südame löögisagedus puhkeolekus < 55 lööki minutis, teise astme [Mobitzi järgi I tüüpi] atrioventrikulaarne blokaad või esinenud müokardiinfarkt või südamepuudulikkus):
 - jälgida patsienti 6 tunni jooksul pärast Zeposia esimest annust sümptomaatilise bradükardia tunnuste ja sümptomite suhtes, mõõtes iga tunni aja järel pulssi ja vererõhku;
 - teha enne 6-tunnilist jälgimisperioodi ja selle lõpus EKG.
 - Järgmistel juhtudel võidakse vajada pikemaajalist jälgimist, kui 6 tunni möödumisel annusest on:
 - südame löögisagedus vähem kui 45 lööki minutis;
 - madalaim südame löögisageduse annusejärgne väärtus, mis näitab, et südame löögisageduse maksimaalne langus ei pruugi olla veel toimunud;
 - EKG-s tõend uue teise või kõrgema astme atrioventrikulaarse blokaadi tekkimisest manustamisest 6 tunni möödumisel;
 - QTc-intervall \geq 500 msek.
 - Ravi alustamisel Zeposia'ga patsientidel, kellel on:
 - varasem südameseiskus, tserebrovaskulaarne haigus, raviga kontrollimata hüpertensioon või tõsine ravimata unepnoe, korduvad varasemad minestamised või sümptomaatiline bradükardia;
 - varasem oluline QT-intervalli pikenemine (QTc üle 500 ms) või muud QT pikenemisega seotud riskid, ja patsiendid, kes saavad muid ravimeid peale beetablokaatorite ja kaltsiumikanali blokaatorite, mis võivad bradükardiat võimendada;
 - Ia klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool) arütmia ravimite samaaegne kasutamine;

Enne ravi alustamist Zeposia'ga tuleb konsulteerida kardioloogiga, et määrata kindlaks, kas ravi alustamine Zeposia'ga on ohutu, ning määrata kõige sobivam jälgimisstrateegia.

- Ravi alustamisel Zeposia'ga patsientidel, kes kasutavad teadaolevalt südame löögisagedust vähendavaid ravimeid, tuleb olla ettevaatlik.
- Zeposia on vastunäidustatud patsientidele, kellel on:
 - immuunpuudulikkus, mis suurendab vastuvõtlikkust süsteemsetele oportunistlikele infektsioonidele;
 - tõsised aktiivsed infektsioonid, aktiivsed kroonilised infektsioonid, nagu hepatiit ja, tuberkuloos;
 - aktiivsed pahaloomulised kasvaja;
 - tõsine maksakahjustus (Child-Pugh' klass C);
 - müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia, insult, transitoorne isheemiline atakk, haiglaravi vajav dekompenseeritud südamepuudulikkus või New Yorgi Südameassotsiatsiooni (NYHA) järgi III/IV klassi südamepuudulikkus viimase 6 kuu jooksul;
 - varasem või praegune teise astme II tüüpi atrioventrikulaarne blokaad või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad või siinussõlme nõrkuse sündroom, välja arvatud, kui patsiendil on toimiv südamerütmur;
 - raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid;
 - ülitundlikkus toimeaine või mis tahes abiaine suhtes.
- Zeposia vähendab perifeerse vere lümfotsüütide arvu. Kõigil patsientidel tuleb kontrollida enne ravi alustamist (6 kuu jooksul või pärast varasema ravi katkestamist) täielikku vererakkude arvu (CBC) ja seda ravi ajal Zeposia'ga perioodiliselt jälgida. Ravi tuleb katkestada, kui leiab kinnitust lümfotsüütide arv $< 0,2 \times 10^9/l$, ning ravi uuesti alustamist Zeposia'ga võib kaaluda, kui see ulatub tasemeni $> 0,5 \times 10^9/l$.
- Zeposia'l on immunosupressiivne toime, mis tekitab patsientidel eelsoodumuse infektsioonide, sealhulgas oportunistlike infektsioonide tekkimisele ja võib suurendada pahaloomuliste kasvaja, sealhulgas nahakasvaja tekkimise riski. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida, eriti samaaegsete seisundite või teadaolevate riskitegurite korral, nagu varasem immunosupressiivne ravi. Selle riski kahtluse korral tuleb konkreetsest juhust lähtudes kaaluda ravi lõpetamist.
 - Ravi alustamine raske aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb edasi lükata kuni infektsiooni kadumiseni. Tõsiste infektsioonide ajaks tuleb kaaluda ravi katkestamist. Kasvajavastast, immunomoduleerivat või mitte kortikosteroididega immunosupressiivset ravi ei tohi manustada aditiivse toime tõttu immuunsüsteemile.
 - Soovitav on jälgida patsienti basaarakulise kartsinoomi ja teiste nahakasvaja tekkimise suhtes. Patsienti tuleb hoiatada ilma kaitsevahenditeta päikese käes viibimise eest. Patsiendid ei tohi saada samaaegset valgusravi UV-B-kiirgusega ega PUVA-valguskeemiaravi.
- Patsientidele tuleb anda juhised teavitada ravi määrajat kohe kõigist infektsioonide tunnustest ja sümptomitest ravi ajal Zeposia'ga ja kuni 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist.
 - Kui patsiendil tekib ravi ajal Zeposia'ga või 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist infektsiooni sümptomeid, tuleb talle kohe teha diagnostiline hindamine.
 - Ravi määravad peavad jälgima patsiente PML-ile viitavate kliiniliste sümptomite, sealhulgas ootamatute neuroloogiliste või psühhiaatriliste sümptomite, või MRT leidude suhtes. PML-i kahtluse korral tuleb teha täielik füüsiline ja neuroloogiline läbivaatus (sealhulgas võimaluse korral MRT) ja tuleb ravi Zeposia'ga katkestada kuni PML-i välistamiseni. Kui PML leiab kinnitust, tuleb ravi Zeposia'ga lõpetada.
 - Nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist tuleb vältida ravi ajal Zeposia'ga ja 3 kuu jooksul pärast ravi. Kontrollige patsientidel, kellel puudub tervishoiutöötaja kinnitus tuulerõugete läbipõdemise või tuulerõugete täieliku vaktsineerimiskuuri saamise kohta, tuulerõugete

viiruse (VZV) antikehade olemasolu. Kui analüüs on negatiivne, on soovitatav teha vähemalt 1 kuu enne ravi alustamist Zeposia'ga VZV-vastane vaksineerimine.

- Zeposia on vastunäidustatud raseduse ajal ja fertiilses eas naistele, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
 - Enne ravi alustamist fertiilses eas naistel peab neil olema kinnitatud negatiivne rasedustest. Seda tuleb sobivate intervallidega korrata.
 - Fertiiilses eas naised tuleb teavitada enne ravi alustamist Zeposia'ga sellega seotud riskidest lootele, seda hõlbustab spetsiaalne patsiendi meeldetuletuskaart raseduse kohta.
 - Fertiiilses eas naised peavad kasutama ravi ajal Zeposia'ga ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist Zeposia'ga, efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
 - Zeposia kasutamine tuleb lõpetada 3 kuud enne raseduse planeerimist.
 - Ravi ajal ei tohi naine rasestuda. Ravi ajal rasestumisel tuleb ravi Zeposia'ga lõpetada. Patsienti tuleb meditsiiniliselt nõustada Zeposia'ga ravimisega seotud kahjulike toimetega riskist lootele ning teha ultraheli-uuringud.
 - Kui ravi Zeposia'ga lõpetatakse raseduse või raseduse planeerimise tõttu, võib haiguse aktiivsus tagasi tulla.

Ravi ajal Zeposia'ga tuleb 1., 3., 6., 9. ja 12. kuul ja seejärel perioodiliselt kontrollida maksafunktsiooni (transaminaaside aktiivsust ja bilirubiini sisaldust).

- Ravi ajal Zeposia'ga tuleb regulaarselt jälgida vererõhku.
- Patsiente, kellel on maakuli turse nähtavad sümptomid, tuleb kontrollida ja diagnoosi kinnitamisel tuleb ravi osanimoodiga katkestada. Diabeedi, uveiidi või varem esinenud võrkkestahaigusega patsientidele tuleb teha enne ravi alustamist oftalmoloogiline hindamine ja järeelhindamisi ravi ajal.
- Ravi määra peab väljastama patsientidele/hooldajatele patsiendi/hooldaja juhendi ja spetsiaalse patsiendi meeldetuletuskaardi raseduse kohta.

Patsiendi/hooldaja juhend

Patsiendi/hooldaja juhend peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

- mis on Zeposia ja kuidas see toimib;
- mis on hulgiskleroos;
- mis on haavandiline koliit;
- enne ravi alustamist peab patsient pakendi infolehe hoolikalt läbi lugema ja selle alles hoidma, et seda ravi ajal vajaduse korral uuesti lugeda;
- kõrvaltoimetest teatamise tähtsus;
- patsientidele tuleb teha enne Zeposia esimese annuse saamist ravieelne EKG;
- Zeposia't ei tohi kasutada, kui teil on olnud viimase 6 kuu jooksul südameinfarkt, stenokardia, insult või miniinsult (transitoorne isheemiline atakk) või teatavat tüüpi raske südamepuudulikkus või kui teil on teatavat tüüpi ebaregulaarne või ebanormaalne südametegevus (arütmia) – teie arst kontrollib enne ravi alustamist teie südant. Südame löögisagedust aeglustavate ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik. Seetõttu peavad patsiendid ütlema kõigile arstidele, kellega nad konsulteerivad, et neid ravitakse Zeposia'ga;
- teatavate südamehaigustega patsientidel tuleb 6 tunni jooksul või kauem pärast Zeposia esimese annuse saamist jälgida südame löögisagedust, sealhulgas kontrollida iga tunni aja järel pulssi ja vererõhku. Neile patsientidele tuleb teha enne ja pärast 6 tunni möödumist ka EKG;
- patsiendid peavad kohe teavitama pärast Zeposia esimest annust tekkinud aeglasele südametegevusele viitavatest sümptomitest (nagu pearinglus, keerlemistunne, iiveldus või südamepekslemine);
- patsiendid peavad teavitama oma ravi määrajat ravi katkestamisest, sest sel juhul võib olla vajalik korrata algset annuse suurendamise raviskeemi olenevalt katkestuse kestusest ja Zeposia'ga ravi alustamisest möödunud ajast;

- patsiendid peavad oma arstile teatama kõikidest ootamatutest neuroloogilistest ja/või psühhiaatrilistest sümptomitest/tunnustest (näiteks äkki tekkinud raske peavalu, segasus, krambihood, progresseeruv nõrkus, kohmakus ja nägemisvõime muutused) või neuroloogilise seisundi kiirest halvenemisest;
- patsientidele on soovitatav teha 1 kuu enne ravi alustamist Zeposia'ga vaksineerimine viiruse *Varicella zoster* (tuulerõugete) vastu, kui patsiendil puudub selle viiruse vastane kaitse ja ta soovib end selle viiruse vastu kaitsta;
- infektsiooni tunnused ja sümptomid, millest tuleb ravi määrajat kohe teavitada ravi ajal Zeposia'ga ja kuni kolme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist;
- ravi ajal Zeposia'ga ja kuni kolme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist tekkinud nägemise halvenemise sümptomitest tuleb ravi määrajat kohe teavitada;
- Zeposia't ei tohi kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Fertiilses eas naised:
 - peavad olema teavitatud tõsistest riskidest lootele;
 - neil peab olema enne ravi alustamist Zeposia'ga rasedustest negatiivne. Seda tuleb sobivate intervallide järel korrata;
 - neid tuleb teavitada vajadusest kasutada ravi ajal Zeposia'ga ja kuni kolme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid;
 - peavad olema teavitatud haiguse aktiivsuse võimalikust tagasitulekust pärast ravi lõpetamist Zeposia'ga raseduse või raseduse planeerimise tõttu;
 - peavad ravi ajal Zeposia'ga ja kuni kolme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist ravi määrajat kohe teavitama (planeeritud või planeerimata) rasedusest. Vajaduse korral tuleb pakkuda ultraheli-uuringuid;
- enne ravi alustamist tuleb teha maksafunktsiooni analüüs; maksafunktsiooni tuleb jälgida ravi ajal Zeposia'ga 1., 3., 6., 9. ja 12. kuul ja seejärel perioodiliselt;
- ravi ajal Zeposia'ga tuleb regulaarselt jälgida vererõhku;
- Zeposia võib suurendada nahavähi tekkimise ohtu. Patsiendid peavad vähendama päikese käes viibimist ja kokkupuudet UV-kiirgusega (ultraviolettkiirgus), kandes kaitsvaid rõivaid ja pannes nahale regulaarselt (kõrge päikesekaitsefaktoriga) päikesekaitsekreemi.

Spetsiaalne patsiendi meeldetuletuskaart raseduse kohta

Spetsiaalne patsiendi meeldetuletuskaart raseduse kohta (fertiilses eas naistele) peab sisaldama järgmisi põhisõnumeid:

- Zeposia on vastunäidustatud raseduse ajal ja fertiilses eas naistele, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid;
- arstid nõustavad teid enne ravi alustamist ja seejärel regulaarselt seoses Zeposia'ga seotud teratogeensuse riskiga ja selle riski vähendamiseks vajalikest meetmetest;
- fertiilses eas naised peavad ravi ajal Zeposia'ga ja kuni kolme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid;
- enne ravi alustamist peab ravi määraja tegema rasedustesti ja kinnitama selle negatiivset tulemust. Seda tuleb sobivate intervallidega korrata;
- naise rasestumisel ravi ajal tuleb ravi osanimoodiga lõpetada. Patsienti tuleb meditsiiniliselt nõustada Zeposia'ga ravimisega seotud kahjulike toimete riskist lootele ning teha ultraheli-uuringud;
- naised ei tohi ravi ajal rasestuda. Zeposia kasutamine tuleb lõpetada kolm kuud enne raseduse planeerimist;
- haiguse aktiivsus võib tagasi tulla pärast ravi lõpetamist Zeposia'ga raseduse või raseduse planeerimise tõttu.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Stardipakend 1 nädala ravimitega

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zeposia 0,23 mg kõvakapslid
Zeposia 0,46 mg kõvakapslid
osanimood

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,23 mg kõvakapsel sisaldab 0,23 mg osanimoodi (vesinikkloriidina).
Üks 0,46 mg kõvakapsel sisaldab 0,46 mg osanimoodi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

Stardipakend
Üks pakk 7 kõvakapsliga ravi alguse nädalaks sisaldab:
4 kõvakapslit 0,23 mg
3 kõvakapslit 0,46 mg

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.
1. nädal
1.–7. päev
Ööpäevast annust vaadake voldikpakendilt

Lisatakse QR-kood

www.zeposia-eu-pil.com

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1442/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Zeposia 0,23 mg
Zeposia 0,46 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister stardipakendile

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zeposia 0,23 mg kõvakapslid
Zeposia 0,46 mg kõvakapslid
osanimood

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bristol-Myers Squibb

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zeposia 0,92 mg kõvakapslid
osanimood

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 0,92 mg kõvakapsel sisaldab 0,92 mg osanimoodi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

28 kõvakapslit

98 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

Lisatakse QR-kood

www.zeposia-eu-pil.com

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1442/002 (pakendi suurus 28 kõvakapslit)
EU/1/20/1442/003 (pakendi suurus 98 kõvakapslit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Zeposia 0,92 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zeposia 0,92 mg kõvakapslid
osanimood

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bristol-Myers Squibb

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Zeposia 0,23 mg kõvakapslid
Zeposia 0,46 mg kõvakapslid
Zeposia 0,92 mg kõvakapslid
osanimood

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Zeposia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zeposia võtmist
3. Kuidas Zeposia't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zeposia't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zeposia ja milleks seda kasutatakse

Zeposia sisaldab toimeainet osanimood, mis kuulub ravimite rühma, mis võib vähendada kehas vabalt ringlevate vere valgeliblede (lümfotsüütide) arvu.

Zeposia on näidustatud järgmiste haiguste puhul:

- hulgiskleroos
- haavandiline koliit

Hulgiskleroos

Zeposia on näidustatud ägenemiste ja retsidiividega kulgeva hulgiskleroosiga täiskasvanud patsientide raviks, kellel on aktiivne haigus.

- Hulgiskleroos (MS) on haigus, mille puhul immuunsüsteem (keha kaitsemehhanismid, sealhulgas vere valgelibled) ründab ekslikult pea- ja seljaaju närve ümbritsevat kaitsvat katet. Selle tulemusena närvid enam korralikult ei tööta ja võivad tekkida sellised sümptomid nagu tuimustunne, kõndimisraskused ning nägemis- ja tasakaaluprobleemid.
- Ägenemiste ja retsidiividega kulgeva hulgiskleroosi rünnetele närvirakkudele järgneb taastumisperiod. Sümptomid võivad taastumisperiodide vältel kaduda, kuid mõned probleemid jäävad alles.

Zeposia aitab kaitsta närvirakkudevastaste rünnakute eest, takistades teatud valgete vererakkude jõudmist aju ja seljaaju, kus nad võivad põhjustada põletikku ja kahjustada närve kaitsvat katet.

Haavandiline koliit

Zeposia on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel.

- Haavandiline koliit on põletikuline soolehaigus. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile alguses teisi ravimeid. Kui teil ei teki neile ravimitele piisavalt head ravivastust või te ei talu neid, võidakse teile määrata teie haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Zeposia't.

Zeposia aitab vähendada haavandilise koliidi korral põletikku, takistades teatud valgete vererakkude jõudmist soole limaskestale.

2. Mida on vaja teada enne Zeposia võtmist

Zeposia't ei tohi võtta

- Kui te olete osanimoodi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Kui teie tervishoiutöötaja on teile öelnud, et teil on tugevasti nõrgenenud immuunsüsteem.
- Kui teil on viimase kuue kuu jooksul olnud südamerabandus, stenokardia, insult või miniinsult (transitoorne isheemiline atakk) või teatud tüüpi raske südamepuudulikkus.
- Kui teil on olnud kindlat tüüpi ebaregulaarseid või ebataavalisi südamelööke (arütmia) – teie arst kontrollib enne ravi alustamist teie südant.
- Kui teil on tõsine infektsioon, nt hepatiit või tuberkuloos.
- Kui teil on vähk.
- Kui teil on raske maksahaigus.
- Kui olete rase või rasestumisvõimeline naine, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Zeposia võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on aeglane südame löögisagedus või te võtate või olete hiljuti võtnud ravimeid, mis teie südame löögisagedust aeglustavad (nt beetablokaatorid või kaltsiumikanali blokaatorid);
- teil on ravimata tõsiseid uneaegseid hingamisraskusi (raske uneapnoe);
- teil on probleeme maksaga;
- teil on infektsioon;
- teil on veres vähe teatavaid valgeid vereliblesid (lümfotsüüte);
- teil ei ole kunagi olnud või te ei ole kindel, kas teil on olnud tuulerõugeid;
- teid on hiljuti vaktsineeritud või te kavatsete end vaktsineerida;
- teie või teie lähedased märkavad teie MS-i sümptomite ägenemist või uusi ja tundmatuid sümptomeid. Need võivad tuleneda harva esinevast ajuinfektsioonist nimega progresseeruv hulgakoldeline leukoentsefalopaatia (PML);
- teil on olnud probleeme nägemisega või probleeme võrkkesta keskpriirkonna ehk maakuli vedelikukogumitega (nimetatakse maakuli turseks);
- teil on silmapõletik (uveiit);
- teil on suhkurtõbi (mis võib põhjustada silmaprobleeme);
- teil on raske kopsuhaigus (kopsufibroos või krooniline obstruktiivne kopsuhaigus).

Enne Zeposia võtmise alustamist kontrollib arst teie südant elektrokardiogrammiga (EKG).

Kui teil on teatavad südameprobleemid, jälgib teie arst teid pärast esimest annust vähemalt kuus tundi.

Zeposia võib tõsta teie vererõhku, seetõttu kontrollib teie arst teil regulaarselt vererõhku.

Zeposia võtmise ajal (ja kuni 3 kuud pärast võtmise lõppu) võite senisest kergemini nakatuda infektsioonidesse. Kõik olemasolevad infektsioonid võivad ägeneda. Öelge oma arstile, kui teil tekib infektsioon.

Kui teil tekib Zeposia'ga ravi ajal nägemishäire, progresseeruv nõrkus, kohmakus, mälukaotus või segasus või kui teil on MS ja arvate, et teie haigus järk-järgult süveneb, rääkige kohe oma arstiga.

Need sümptomid võivad olla tingitud PML-ist, haruldasest ajuinfektsioonist, mis võib viia raske puude või surmani.

Zeposia-ravi ajal rääkige kohe oma arstile, kui teil tekib tugev peavalu, segasusseisund, krambihood või nägemiskadu. Need sümptomid võivad tekkida sündroomist nimega posterioorne pöörduva entsefalopaatia sündroom (PRES).

Zeposia võib suurendada nahavähi tekkimise riski, seetõttu peate piirama päikesevalguse ja UV-valguse (ultravioletvalgus) käes viibimist, kandes kaitsvaid rõivaid ja kasutades regulaarselt (kõrge päikesekaitsefaktoriga) päikesekaitsekreemi.

Rasestumisvõimelised naised

Raseduse ajal Zeposia kasutamine võib kahjustada sündimata last. Enne ravi alustamist Zeposia'ga selgitab teie arst teile seda riski ja teeb teile rasedustesti, et veenduda, et te ei ole rase. Teie arst annab teile kaardi, millel on selgitatud, miks te ei tohi Zeposia võtmise ajal rasestuda. Sellel selgitatakse samuti, mida peaksite tegema raseduse vältimiseks Zeposia võtmise ajal. Peate kasutama ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik „Rasedus ja imetamine“).

Kui teil esineb mõni neist sümptomitest, rääkige sellest enne Zeposia võtmist oma arstile või apteekrile.

Hulgiskleroosi süvenemine pärast ravi lõpetamist Zeposia'ga

Öelge kohe oma arstile, kui arvate, et teie hulgiskleroos on süvenenud pärast ravi lõpetamist Zeposia'ga (vt „Kui te lõpetate Zeposia võtmise“ lõigus 3).

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele ja alla 18-aastastele noorukitele. Zeposia't ei ole lastel ja noorukitel uuritud.

Muud ravimid ja Zeposia

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Zeposia võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Lisaks võivad mõned teised ravimid mõjutada Zeposia toimet.

Eeskätt teatage enne Zeposia võtmist oma arstile või apteekrile sellest, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mõnda järgmistest ravimitest:

- ravimid, mis supresseerivad või moduleerivad teie immuunsüsteemi (nt tsüklosporiin);
- ravimid, mida kasutatakse MS-i ravimiseks, nt alemtuzumab, beetainterferoon, dimetüülfumaraat, glatirameeratsetaat, mitoksantroon, natalizumab või teriflunomiid;
- ravimid, mida kasutatakse haavandilise koliidi raviks, nt asatiopriin ja 6-merkaptopuriin;
- gemfibrosiil vere rasvade või kolesteroolisisalduse vähendamiseks;
- klopido greel, ravim verehüüvete raviks;
- rifampitsiin, antibiootikum tuberkuloosi ja teiste tõsiste infektsioonide raviks;
- ravimid nimetusega monoamiini oksüdaasi inhibiitorid depressiooni raviks (nt fenelsiin) või Parkinsoni tõve ravimid (nt selegiliin);
- ravimid, mis aeglustavad südame löögisagedust (nt beetablokaatorid või kaltsiumikanali blokaatorid);
- teatavat tüüpi vaktsiinid. Nõrgestatud elusvaktsiine tuleb vältida ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast ravi.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rasedus

Ärge kasutage Zeposia't raseduse ajal, kui soovite rasestuda või olete rasestumisvõimeline naine, kuid

ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Zeposia kasutamisel raseduse ajal on oht kahjustada sündimata last. Kui olete rasestumisvõimeline naine, teavitab teie arst teid sellest riskist enne ravi alustamist Zeposia'ga ja teeb teile rasedustesti, et veenduda, et te ei ole rase. Zeposia võtmise ajal ja vähemalt 3 kuu jooksul pärast selle võtmise lõpetamist peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Küsige oma arstilt usaldusväärsete rasestumisvastaste vahendite kohta.

Teie arst annab teile kaardi, millel selgitatakse, miks te ei tohi Zeposia võtmise ajal rasestuda.

Kui rasestute Zeposia võtmise ajal, öelge seda kohe oma arstile. Teie arst otsustab ravi lõpetada (vt „Kui te lõpetate Zeposia võtmise“ lõigus 3). Rakendatakse spetsiaalset sünnieelset jälgimist.

Imetamine

Zeposia võtmise ajal ei tohi imetada last. Zeposia eritub rinnapiima ja võib põhjustada imikul tõsiste kõrvaltoimete tekkimise riski.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Zeposia ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Zeposia sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kapslis, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Zeposia't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju tuleb ravimit võtta

Kui te alustate Zeposia võtmist, peate seda võtma väikeses annuses ja annust järk-järgult suurendama, et vähendada võimalikku südame löögisagedust aeglustavat toimet.

- Saate nn stardipakendi, mis aitab ravi selliselt alustada. See sisaldab:
 - 4 helehalli kapslit, mis sisaldavad 0,23 mg osanimoodi. Võtke ravi 1. kuni 4. päeval üks neist.
 - 3 helehalli ja oranži kapslit, mis sisaldavad 0,46 mg osanimoodi. Võtke 5., 6. ja 7. päeval üks neist.
- 8. päeval ja pärast seda, kui te olete stardipakendi ära kasutanud, hakkate kasutama säilitusravi pakendit, milles on oranžid kapslid, mis sisaldavad igaüks soovitatavat annust 0,92 mg osanimoodi. Jätkate tavalist ravi ühe 0,92 mg kapsliga ööpäevas.

Kuidas Zeposia't võtta

- Zeposia on suukaudseks kasutamiseks.
- Neelake kapsel alla tervelt.
- Kapslit võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui te võtate Zeposia't rohkem, kui ette nähtud

Kui võtate Zeposia't rohkem, kui ette nähtud, pidage nõu arstiga või pöörduge kohe haiglasse. Võtke ravimi pakend ja see infoleht endaga kaasa.

Kui te unustate Zeposia't võtta

- Kui te unustate Zeposia annuse võtmata, võtke see niipea, kui teile meenub. Kui aga unustate annuse võtmata kogu päeva jooksul, jätke ununenud annus vahele ja võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.
- Kui teil jääb Zeposia'ga ravi alustamise esimese 14 päeva jooksul üks või mitu annust vahele, küsige oma arstilt, kuidas ravi uuesti alustada.

Kui te lõpetate Zeposia võtmise

- Ärge lõpetage Zeposia võtmist ilma oma arstiga nõu pidamata.
- Küsige oma arstilt, kuidas ravi uuesti alustada, kui te katkestasite Zeposia võtmise:
 - üheks või mitmeks päevaks ravi esimese 14 päeva jooksul;
 - enam kui 7 järjestikuseks päevaks vahemikus 15. kuni 28. ravipäev;
 - enam kui 14 järjestikuseks päevaks pärast 28. ravipäeva;

Te peate alustama uuesti stardipakendiga.

Zeposia püsib teie kehas kuni 3 kuud pärast selle võtmise lõpetamist. Selle aja jooksul võib püsida ka teie vere valgeliblede (lümfotsüütide) arv madal ja võib esineda jätkuvalt selles infolehes kirjeldatud kõrvaltoimeid (vt „Võimalikud kõrvaltoimed“ lõigus 4).

Öelge kohe oma arstile, kui arvate, et teie hulgiskleroos on süvenenud pärast ravi lõpetamist Zeposia'ga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Rääkige kohe oma arstile või apteekrile, kui te märkate mõnda järgmist rasket kõrvaltoimet:

- **Sage:** võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st
 - aeglane südame löögisagedus
 - kuseteede infektsioon
 - vererõhu tõus
- **Aeg-ajalt:** võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st
 - allergiline reaktsioon – nähtude hulka võib kuuluda lööve.
- **Harv:** võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st
 - ajuinfektsioon, mida nimetatakse progresseeruvaks hulgakordeliseks leukoentsefalopaatiaks (PML) (vt lõik 2).

Muud kõrvaltoimed

Öelge oma arstile või apteekrile, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

- **Väga sage:** võib tekkida enam kui 1 inimesel 10-st
 - nina või sõõrmete, ninaõõne, suu, kurgu (kõri) või häälepaelte viirusinfektsioonid
 - teatavate valgete vereliblede (lümfotsüütide) madal tase
- **Sage:** võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st
 - kurgu (kõri) põletik
 - hingamisteede infektsioon (kopsuinfektsiooni näht)
 - *Herpes zoster* (vöötohatis)
 - *Herpes simplex* ehk külmavillid (suuherpes)
 - peavalu
 - vererõhu langus
 - vedelikupeetusest tingitud pahklude ja labajalgade tursed (perifeerne ödeem)
 - maksaensüümide taseme tõus vereanalüüsides (maksahäirete tunnus) või naha, limaskestade või silmavalgete kollaseks värvumine (kollatõbi)
 - kopsuhäired, mis võivad põhjustada õhupuudust
- **Aeg-ajalt:** võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st
 - nägemise hägustumine (maakuli turse)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla

ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Zeposia't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate pakendil kahjustusi või seda on eelnevalt avatud.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zeposia sisaldab

- Toimeaine on osanimood.
 - *Zeposia 0,23 mg kõvakapslid*
Üks kõvakapsel sisaldab 0,23 mg osanimoodi (vesinikkloriidina).
 - *Zeposia 0,46 mg kõvakapslid*
Üks kõvakapsel sisaldab 0,46 mg osanimoodi (vesinikkloriidina).
 - *Zeposia 0,92 mg kõvakapslid*
Üks kõvakapsel sisaldab 0,92 mg osanimoodi (vesinikkloriidina).
- Teised koostisosad on
 - *Kapsli sisu:*
mikrokristalliline tselluloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat.
 - *Kapsli kest:*
 - üks 0,23 mg kapsel sisaldab želatiini, titaandioksiidi (E171), kollast raudoksiidi (E172), musta raudoksiidi (E172) ja punast raudoksiidi (E172).
 - Üks 0,46 mg kapsel sisaldab želatiini, titaandioksiidi (E171), kollast raudoksiidi (E172), musta raudoksiidi (E172) ja punast raudoksiidi (E172).
 - Üks 0,92 mg kapsel sisaldab želatiini, titaandioksiidi (E171), kollast raudoksiidi (E172) ja punast raudoksiidi (E172).
 - *Trükivärv:* must raudoksiid (E172), šellak (E904), propüleenglükool (E1520), kontsenteeritud ammoniaagilahus (E527), kaaliumhüdroksiid (E525).

Kuidas Zeposia välja näeb ja pakendi sisu

- Zeposia 0,23 mg, 14,3 mm kõvakapslil on helehall läbipaistmatu kaas ja kapslikorpus, mille kaanel on musta tindiga trükitud „OZA“ ja kapslikorpusel „0.23 mg“.
- Zeposia 0,46 mg, 14,3 mm kõvakapslil on oranž läbipaistmatu kaas ja helehall kapslikorpus, mille kaanel on musta tindiga trükitud „OZA“ ja kapslikorpusel „0.46 mg“.
- Zeposia 0,92 mg, 14,3 mm kõvakapslil on oranž läbipaistmatu kaas ja kapslikorpus, mille kaanel on musta tindiga trükitud „OZA“ ja kapslikorpusel „0.92 mg“.

Pakendi suurused

- Stardipakend on voldikpakend 7 kõvakapsliga: 4 × 0,23 mg kõvakapslit ja 3 × 0,46 mg kõvakapslit.
- Säilitusravi pakend 28 × 0,92 mg kõvakapsliga või 98 × 0,92 mg kõvakapsliga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Üksikasjalikku ja ajakohastatud teavet selle ravimi kohta saate, kui skannite nutitelefoni välispakendil olevat QR-koodi. Sama teave on saadaval järgmisel aadressil:
www.zeposia-eu-pil.com.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.