

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeposia 0,23 mg kovat kapselit  
Zeposia 0,46 mg kovat kapselit  
Zeposia 0,92 mg kovat kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Zeposia 0,23 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää otsanimodihydrokloridia määrän, joka vastaa 0,23 mg:aa otsanimodia.

Zeposia 0,46 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää otsanimodihydrokloridia määrän, joka vastaa 0,46 mg:aa otsanimodia.

Zeposia 0,92 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää otsanimodihydrokloridia määrän, joka vastaa 0,92 mg:aa otsanimodia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

Zeposia 0,23 mg kovat kapselit

Vaaleanharmaa läpinäkymätön kova kapseli, 14,3 mm, jonka yläosaan on painettu mustalla painomusteella ”OZA” ja alaosaan ”0.23 mg”.

Zeposia 0,46 mg kovat kapselit

Runko-osastaan läpinäkymätön vaaleanharmaa ja yläosastaan läpinäkymätön oranssi kova kapseli, 14,3 mm, jonka yläosaan on painettu mustalla painomusteella ”OZA” ja alaosaan ”0.46 mg”.

Zeposia 0,92 mg kovat kapselit

Oranssi läpinäkymätön kova kapseli, 14,3 mm, jonka yläosaan on painettu mustalla painomusteella ”OZA” ja alaosaan ”0.92 mg”.

## 4.

### KLINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Zeposia on tarkoitettu aaltomaisesti etenevää multippeliskleroosia (RRMS) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, kun tauti on aktiivinen ja aktiivisuus on vahvistettu kliinisesti tai kuvantamalla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa multippeliskleroosin (MS-taudin) hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

##### Annostus

Suosittelun annos on 0,92 mg otsanimodia kerran vuorokaudessa. Kapselit voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

Otsanimodilääkitys on nostettava hoitotasolle vähitellen, ja annoksen suurentaminen päivinä 1–7 esitetään seuraavassa taulukossa 1. Seitsemän päivää kestävästä annoksen nostamisen jälkeen jatketaan päivästä 8 eteenpäin ylläpitoannoksella 0,92 mg kerran vuorokaudessa.

##### **Taulukko 1: Annoksen nostaminen hoitotasolle**

Päivät 1–4	0,23 mg kerran vuorokaudessa
Päivät 5–7	0,46 mg kerran vuorokaudessa
Päivä 8 ja siitä eteenpäin	0,92 mg kerran vuorokaudessa

##### *Hoidon aloittaminen uudelleen keskeyttämisen jälkeen*

Annos tulee nostaa hoitotasolle vähitellen edellä kuvatulla tavalla (Taulukko 1) myös silloin, jos hoito keskeytyy

- yhden tai useamman vuorokauden ajaksi hoidon ensimmäisten 14 päivän aikana.
- yli 7 peräkkäisen vuorokauden ajaksi, kun hoidossa on meneillään päivät 15–28.
- yli 14 peräkkäisen vuorokauden ajaksi, kun hoitoa on jatkunut yli 28 päivää.

Jos hoito keskeytyy yllä mainittua lyhyemmäksi ajaksi, hoitoa jatketaan ottamalla seuraava annos suunnitellusti.

##### Erityisryhmät

###### *Yli 55-vuotiaat aikuiset ja iäkkäät*

Yli 55-vuotiaiden RRMS-potilaiden hoidosta on saatavilla niukasti tietoa. Meneillään oleviin kliinisiin tutkimuksiin osallistuvat potilaat saavat edelleen 0,92 mg otsanimodia vuorokaudessa myös täytettyään 55 vuotta (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Annosta ei tarvitse muuttaa yli 55-vuotiaille potilaille. Yli 55-vuotiaiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, koska haittavaikutusten riski on suurentunut tässä potilasryhmässä, etenkin pitkäaikaisessa hoidossa.

###### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

###### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat A ja B).

Otsanimodia ei ole arvioitu potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Sen vuoksi potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C), ei pidä hoitaa otsanimodilla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

### *Pediatriiset potilaat*

Zeposia-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Immuunipuutostila (ks. kohta 4.4).
- Potilaalla on ollut viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana sydäninfarkti, epästabiili angina pectoris, aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), sairaalahoitoa vaatinut kompensoimaton sydämen vajaatoiminta tai NYHA (New York Heart Association) -luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta.
- Potilaalla on tai on ollut toisen asteen eteis-kammiokatkos (AV-blokki) tyyppiä 2, kolmannen asteen AV-blokki tai sairas sinus -oireyhtymä, paitsi jos potilaalla on toimiva tahdistin.
- Vaikeat aktiiviset infektiot, aktiiviset krooniset infektiot, kuten hepatiitti ja tuberkuloosi (ks. kohta 4.4).
- Aktiiviset maligniteetit.
- Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C).
- Raskausaika ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Bradyarytmia

##### *Otsanimodihoidon aloittaminen*

Ennen otsanimodihoidon aloittamista potilailta on otettava EKG mahdollisten aiempien sydämen poikkeavuuksien havaitsemiseksi. Ensimmäisen annoksen valvontaa suositellaan, jos potilaalla on ennestään tiettyjä sairauksia (ks. jäljempänä).

Otsanimodilääkityksen aloittaminen saattaa aiheuttaa ohimeneviä sykkeen laskuja (ks. kohdat 4.8 ja 5.1), ja siksi annoksen kokoa on aluksi suurennettava vähitellen, kunnes päivänä 8 saavutetaan ylläpitoannos (0,92 mg) (ks. kohta 4.2).

Kun otsanimodi aloitettiin 0,23 mg:n annoksella, sykkeen lasku alkoi tunnilla 4, laskun keskiarvo oli suurimmillaan tunnilla 5 ja syke palasi lähelle lähtötasoa tunnilla 6. Kun annoksen suurentamista jatkettiin, sykkeissä ei havaittu kliinisesti merkitsevää laskua. Tutkimuksessa ei havaittu sykkeitä, jotka olisivat olleet alle 40 iskua minuutissa. Tarvittaessa otsanimodin aiheuttamaa sykkeen laskua voi korjata atropiinin tai isoprenaliinin parenteraalisilla annoksilla.

Sykettä laskevan vaikutuksen mahdollisen kumuloitumisen vuoksi on oltava varovainen, kun otsanimodihoidoa aloitetaan potilaalle, jolla on beetasalpaaja- tai kalsiuminestäjälääkitys (esim. diltiatseemi ja verapamiili). Beetasalpaaja- ja kalsiuminestäjälääkityksen voi aloittaa potilaille, jotka saavat otsanimodia vakioannoksena. Otsanimodin samanaikaista antamista ei ole tutkittu potilailla, jotka saavat beetasalpaajaa yhdessä kalsiuminestäjän kanssa (ks. kohta 4.5).

##### *Ensimmäisen annoksen valvonta potilailla, joilla on ennestään tiettyjä sydänsairauksia*

Koska otsanimodin aloittamiseen liittyy riski ohimenevistä sykkeen laskuista, on suositeltavaa tarkkailla potilaan tilaa ensimmäisen annoksen yhteydessä 6 tuntia oireilevan bradykardian oireiden ja merkkien varalta, mikäli potilaan leposyke on alle 55 iskua minuutissa, potilaalla on toisen asteen eteis-kammiokatkos [tyyppiä Mobitz 1] tai potilaalla on aiemmin ollut sydäninfarkti tai sydämen vajaatoimintaa (ks. kohta 4.3).

Potilaan tilaa tulee tarkkailla mittaamalla potilaan syke ja verenpaine tunnin välein tämän 6 tunnin jakson aikana. EKG:n ottamista ennen tätä 6 tunnin jaksoa ja sen päätteeksi suositellaan.

Potilaan tarkkailua tämän 6 tunnin jakson jälkeen suositellaan, jos

- potilaan syke on alle 45 iskua minuutissa.
- potilaan syke on alimmillaan sitten annoksen antamisen, mikä viittaa siihen, ettei sykkeen suurin lasku ole välttämättä vielä tapahtunut.
- kuusi tuntia annoksen jälkeen otetussa EKG:ssä näkyy viitteitä uuden toisen tai korkeamman asteen eteis-kammiokatkoksen ilmenemisestä.
- QTc-väli on  $\geq 500$  ms.

Tällöin on aloitettava asianmukainen hoito, ja potilaan tarkkailua on jatkettava, kunnes oireet/löydökset ovat korjaantuneet. Jos lääketieteellinen hoito on tarpeen, tarkkailua tulee jatkaa yön yli, ja 6 tunnin tarkkailujakso on toistettava toisen otsanimodiannoksen jälkeen.

*Kardiologia on konsultoitava ennen otsanimodihoidon aloittamista sen selvittämiseksi, voidaanko otsanimodihoito aloittaa turvallisesti, ja sopivan seurantastrategian määrittämiseksi potilaille, joilla on*

- anamneesissa sydämenpysähdys, aivoverisuonisairaus, kontrolloimaton hypertensio tai vaikea hoitamaton uniapnea, aikaisemmin esiintynyttä toistuvaa pyörtyilemistä tai oireilevaa bradykardiaa
- aiempi merkittävä QT-välin pidentyminen (QTc yli 500 ms) tai muita QT-välin pidentymisen riskejä, tai potilaalla on muunlainen bradykardiaa mahdollisesti aiheuttava lääkitys kuin beetasalpaaja tai kalsiuminestäjä
- Otsanimodin antamista ei ole tutkittu luokan Ia (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkitystä saavilla potilailla. Nämä rytmihäiriölääkkeet on liitetty kääntyvien kärkien takykardiatapauksiin potilailla, joilla on bradykardia.

### Maksan toiminta

Otsanimodia saavilla potilailla saattaa esiintyä aminotransferaasiarvojen kohoamista (ks. kohta 4.8). Ennen otsanimodihoidon aloittamista on varmistettava, että saatavilla on ajantasaiset (viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana mitatut) transaminaasi- ja bilirubiiniarvot. Jos kliinisiä oireita ei ilmene, maksan transaminaasien ja bilirubiinin arvoja on seurattava hoidon aikana kuukausina 1, 3, 6, 9 ja 12 sekä siitä eteenpäin säännöllisin väliajoin. Jos maksan transaminaasit nousevat tasolle, joka on viitevälin ylärajaan verrattuna viisinkertainen, arvoja on seurattava tiheämmin. Jos vahvistetaan, että maksan transaminaasiarvot ovat yli viisinkertaiset viitevälin ylärajaan nähden, otsanimodihoito on keskeytettävä ja sitä voidaan jatkaa vasta, kun maksan transaminaasiarvot palaavat normaaleiksi. Jos potilaalle tulee maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita, kuten selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, väsymystä, ruokahaluttomuutta tai keltaisuutta ja/tai virtsan tummuutta, potilaalta tulee mitata maksaentsyymit. Jos tulokset vahvistavat merkittävän maksavaurion, on otsanimodihoito keskeytettävä. Hoidon jatkaminen riippuu siitä, todetaanko maksavaurion aiheuttajaksi jokin muu syy kuin otsanimodilääkitys, sekä siitä, ylittävätkö hoidon jatkamisen hyödyt maksan toimintahäiriön uusiutumisen riskit.

Otsanimodilääkitystä saavilla potilailla, joilla on aiempi maksasairaus, saattaa olla suurentunut maksaentsyymiarvojen kohoamisen riski (ks. kohta 4.2).

Otsanimodia ei ole tutkittu potilailla, joilla on aiemmin todettu vaikea maksavaurio (Child-Pugh-luokka C), eikä sitä pidä antaa tällaisille potilaille (ks. kohta 4.3).

### Immunosuppressiiviset vaikutukset

Otsanimodilla on immuunivastetta heikentävä vaikutus, joka altistaa potilaat infektoriskille, opportunistiset infektiot mukaan luettuna, ja saattaa suurentaa maligniteettien, myös ihosyöpien, kehittymisen riskiä. Lääkärin tulee tarkkailla potilasta huolellisesti, etenkin jos potilaalla on yhtäaikaaisesti esiintyviä sairautentiloja tai tunnettuja tilanteeseen vaikuttavia tekijöitä, kuten aiemmin saatu immunosuppressiivinen hoito. Jos potilasta epäillään riskitapaukseksi, lääkärin on harkittava hoidon lopettamista tapauskohtaisesti (ks. kohta 4.3).

## Infektiot

Otsanimodi aiheuttaa perifeeristen veren lymfosyyttien määrän keskimääräistä vähenemistä 45 prosenttiin lähtöarvoista, mikä johtuu korjautuvasta lymfosyyttien pidätyksestä imukudokseen. Sen vuoksi otsanimodi saattaa suurentaa infektiotaltiutta (ks. kohta 4.8).

Ennen otsanimodihoidon aloittamista potilaalta on otettava ajantasainen (ts. viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana taikka aiemman MS-hoidon lopettamisen jälkeen mitattu) täydellinen verenkuva (TVK), joka sisältää myös lymfosyyttien määrän.

Täydellisen verenkuvan arvioimista suositellaan säännöllisin väliajoin myös hoidon aikana. Jos tuloksista vahvistetaan, että lymfosyyttien absoluuttinen määrä on  $< 0,2 \times 10^9/l$ , otsanimodihoidon keskeytettävä kunnes määrä palaa tasolle  $> 0,5 \times 10^9/l$ , jolloin otsanimodilääkityksen aloittamista uudelleen voidaan harkita.

Jos potilaalla on jokin aktiivinen infektio, otsanimodihoidon aloittamista tulee lykätä, kunnes infektio on poistunut.

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan infektion oireista viipymättä lääkärille. Jos potilaalla esiintyy infektion oireita hoidon aikana, lääkärin on hyödynnettävä tehokkaita diagnosti- ja hoitostrategioita. Jos potilas saa vakavan infektion, on harkittava otsanimodihoidon keskeyttämistä. Koska otsanimodin eliminaatioon voi kulua hoidon lopettamisen jälkeen enintään 3 kuukautta, seurantaa infektioiden varalta tulee jatkaa koko tuon ajan.

## Aiempi tai samanaikainen hoito antineoplastisilla, immunosuppressiivisilla tai immuunivastetta muuntavilla lääkkeillä

Kliinisissä MS-tutkimuksissa otsanimodia saaville potilaille ei saanut antaa MS-tautiin samaan aikaan antineoplastista tai ei-kortikosteroidista immunosuppressiivista taikka immuunivastetta muuntavaa hoitoa. On odotettavaa, että tällaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö yhdessä otsanimodin kanssa lisää immunosuppression riskiä. Kun hoitoa vaihdetaan jostakin toisesta immunosuppressiivisesta lääkkeestä otsanimodiin, on huomioitava lääkkeen puoliintumisaika ja vaikutustapa lisääntyvän immunosuppressiivisen vaikutuksen välttämiseksi samalla, kun minimoidaan sairauden uudelleenaktivoitumisen riski.

Yleensä otsanimodilääkityksen voi aloittaa välittömästi interferonihoidon (IFN) lopettamisen jälkeen.

## Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia on aivojen opportunistinen virusinfektio, jonka aiheuttaa John Cunningham -virus (JCV). PML:ää esiintyy tyypillisesti immuunipuutteisilla potilailla, ja se saattaa johtaa kuolemaan tai vaikeaan vammautumiseen. JCV-infektion aiheuttamaa PML:ää on havaittu MS-hoitoja saavilla potilailla, ja siihen on liitetty joitakin riskitekijöitä (esim. hoito useilla immunosuppressanteilla, potilaan vaikea immuunipuutos). PML:ään liittyviä tyypillisiä oireita on monenlaisia, ja ne voivat edetä joko päivien tai viikkojen aikana. Oireisiin lukeutuvat etenevä heikkous kehon toisella puolella tai kömpelyys raajoissa, näköhäiriöt sekä muutokset ajattelussa, muistissa ja orientaatioissa, mikä aiheuttaa sekavuutta ja muutoksia persoonallisuudessa. Lääkärien tulee tarkkailla potilaita PML:ään viittaavien kliinisten oireiden tai magneettikuvauslöydösten varalta. Magneettikuvauslöydökset saattavat edeltää kliinisiä merkkejä tai oireita. PML:ää epäiltäessä otsanimodihoidon keskeytettävä, kunnes PML on suljettu pois. Jos PML vahvistetaan, otsanimodihoidon lopetettava.

## Rokotukset

Kliinisiä tietoja rokotusten tehosta ja turvallisuudesta otsanimodia käyttävillä potilailla ei ole saatavilla. Eläviä, heikennettyjä rokotteita tulee välttää otsanimodihoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Jos potilas tarvitsee eläviä, heikennettyjä rokotteita, ne tulee antaa vähintään 1 kuukausi ennen otsanimodihoidon aloittamista. On suositeltavaa antaa vesirokkovirusrokotus (VZV) ennen otsanimodihoidon aloittamista potilaille, joilla immuniteettia vesirokkovirukselle ei ole vahvistettu.

## Ihokasvaimet

Puolet kontrolloiduissa vaiheen 3 tutkimuksissa otsanimodihoidon yhteydessä raportoiduista kasvaimista oli ei-melanoomatyypisiä ihosyöpiä. Tyvisolusyöpä oli yleisin ihokasvain, ja sen raportoitu ilmaantuvuus otsanimodia saaneissa yhdistetyissä ryhmissä (0,2 %, 3 potilasta) oli samaa luokkaa kuin IFN  $\beta$ -1a -hoitoa saaneissa ryhmissä (0,1 %, 1 potilas).

Koska pahanlaatuisten ihokasvainten riski on olemassa, otsanimodihoidon saavia potilaita on kehoitettava välttämään altistumista auringonvalolle ilman suojaa. Näille potilaille ei saa antaa samanaikaisesti valohoitoa UV-B-säteillä eikä PUVA-fotokemoterapiaa.

## Makulan turvotus

Potilailla, joilla oli aiempia riskitekijöitä tai komorbiditeetteja, havaittiin otsanimodihoidon yhteydessä makulan turvotusta sekä yhdessä näköoireiden kanssa että ilman näköoireita (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on aiemmin ollut uveiitti tai joilla on diabetes mellitus tai taustalla oleva / samanaikainen verkkokalvosairaus, on suurentunut makulan turvotuksen riski (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla on diabetes mellitus, uveiitti tai historiaa verkkokalvosairaudesta, hänelle on suositeltavaa tehdä silmien tarkastus ennen otsanimodihoidon aloittamista ja jatkaa seurantatarkastuksia hoidon aikana.

Jos potilaalla on makulan turvotuksen näköoireita, hänen tilansa on arvioitava, ja jos makulan turvotus todetaan, otsanimodihoidon tulee lopettaa. Päätös aloittaa otsanimodihoidon uudelleen tilan korjaannuttua on tehtävä potilaskohtaisia hyötyjä ja haittoja punnitien.

## Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)

PRES on oireyhtymä, jolle on luonteenomaista äkillisesti alkava kova päänsärky, sekavuus, kouristuskohtaukset ja näönmenetykset. Yleensä PRES:n oireet ovat korjautuvia, mutta ne saattavat myös kehittyä iskeemiseksi aivohalvaukseksi tai aivoverenvuodoksi. Otsanimodin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin yksi PRES-tapaus potilaalla, jolla oli Guillain-Barrén oireyhtymä. Jos potilaalla epäillään PRES:iä, otsanimodihoidon tulee lopettaa.

## Vaikutukset verenpaineeseen

Kliinisissä MS-tutkimuksissa hypertensiota raportoitiin useammin otsanimodihoidon saaneilla potilailla kuin lihaksensisäistä IFN  $\beta$ -1a -hoitoa saaneilla potilailla tai potilailla, jotka saivat samanaikaisesti otsanimodia ja SSRI- tai SNRI-lääkkeitä (ks. kohta 4.8). Verenpainetta on seurattava säännöllisesti otsanimodihoidon aikana.

## Vaikutukset hengityselimistöön

Otsanimodihoidon tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaikea hengityselinsairaus, keuhkofibroosi tai krooninen keuhkohtaumatauti.

## Muut samanaikaiset lääkevalmisteet

Otsanimodia ei suositella annettavaksi samaan aikaan rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) estäjien, monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien tai CYP2C8:n induktorin (rifampisiini) kanssa (ks. kohta 4.5).

## Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Sikiöön kohdistuvan riskin vuoksi otsanimodin käyttö on vasta-aiheista raskausaikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava tästä sikiöön kohdistuvasta riskistä ennen hoidon aloittamista. Heidän on myös saatava raskaustestistä negatiivinen tulos ja käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.6 sekä terveydenhuollon ammattilaisen tarkistuslistassa olevat tiedot).

## Taudin uudelleenaktivoituminen (rebound-ilmiö) otsanimodihoidon lopettamisen jälkeen

Vaikeaa taudin pahentumista, mukaan lukien rebound-ilmiötä, on raportoitu harvinaisissa tapauksissa toisen S1P-reseptorin modulaattorin käytön lopettamisen jälkeen. Otsanimodihoidon lopettamisen jälkeinen mahdollinen taudin vaikea pahentuminen on otettava huomioon. Otsanimodihoidon lopettamisen jälkeen potilaita tulee tarkkailla mahdolliseen vaikeaan pahentumiseen tai voimakkaan tautiaktiivisuuden uudelleen ilmaantumiseen viittaavien merkkien varalta, ja asianmukainen hoito on aloitettava tarvittaessa.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) estäjien vaikutus otsanimodiin

BCRP:n estäjä (siklosporiini) kaksinkertaisti altistuksen (AUC) vähäisille aktiivisille metaboliiteille, mikä saattaa johtaa vastaavaan nousuun merkittävässä aktiivisissa metaboliiteissa ja suurentaa siten haittavaikutusten riskiä. BCRP:n estäjien (esim. siklosporiini ja eltrombopagi) antamista yhtä aikaa otsanimodin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

#### CYP2C8:n estäjien vaikutus otsanimodiin

Gemfibrotsiilin (voimakas CYP2C8:n estäjä) antaminen annoksella 600 mg kahdesti vuorokaudessa vakaassa tilassa yhtä aikaa otsanimodin 0,46 mg:n kerta-annoksen kanssa suurensi altistusta (AUC) merkittäville aktiivisille metaboliiteille noin 47–69 %. Otsanimodin käytössä yhtä aikaa voimakkaiden CYP2C8:n estäjien (esim. gemfibrotsiili, klopidogreeli) kanssa tulee olla varovainen.

#### CYP2C8:n induktorien vaikutus otsanimodiin

Rifampisiiniin (voimakas CYP3A:n ja P-gp:n induktori sekä kohtalaisen voimakas CYP2C8:n induktori) antaminen annoksella 600 mg kerran vuorokaudessa vakaassa tilassa yhtä aikaa otsanimodin 0,92 mg:n kerta-annoksen kanssa pienensi altistusta (AUC) merkittäville aktiivisille metaboliiteille CYP2C8:n indusoinnin kautta noin 60 %, mikä saattaa johtaa kliinisen vasteen heikentymiseen. CYP2C8:n induktorien (esim. rifampisiini) antamista yhtä aikaa otsanimodin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

#### Monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien vaikutus otsanimodiin

Mahdollisia kliinisiä yhteisvaikutuksia MAO:n estäjien kanssa ei ole tutkittu. MAO-B:n estäjien antaminen yhdessä otsanimodin kanssa voi kuitenkin pienentää altistusta merkittäville aktiivisille metaboliiteille, mikä saattaa johtaa kliinisen vasteen heikentymiseen. MAO:n estäjien (esim. selegiliini, feneltsiini) antamista yhtä aikaa otsanimodin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

#### Otsanimodin vaikutukset sydämen sykettä laskeviin tai eteis-kammiojohtumista hidastaviin lääkkeisiin (esim. beetasalpaajat tai kalsiuminestäjät)

Kun terveille tutkittaville annettiin 0,23 mg:n kerta-annos otsanimodia ja sen kanssa annettiin vakaassa tilassa pitkävaikutteista propranololia 80 mg kerran vuorokaudessa tai diltiatseemia 240 mg kerran vuorokaudessa, ei sykkeessä tai PR-välissä havaittu uusia kliinisesti merkittäviä muutoksia pelkkään propranololiin tai diltiatseemiin verrattuna. Varovaisuutta on noudatettava, kun otsanimodihoido aloitetaan potilaalle, jota hoidetaan beetasalpaajalla tai kalsiuminestäjällä (ks. kohta 4.4). Otsanimodin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, jotka saavat muita sydämen sykettä hidastavia lääkevalmisteita ja rytmihäiriölääkkeitä (joiden käyttöön on yhdistetty kääntyvien kärkien takykardiatapauksia potilailla, joilla on bradykardia).



## Rokotukset

Rokotuksilla saattaa olla heikompi teho otsanimodihoidon aikana ja enintään 3 kuukautta hoidon jälkeen. Elävät, heikennetyt rokotteet saattavat olla infektioriski, minkä vuoksi niitä tulee välttää otsanimodihoidon aikana ja enintään 3 kuukauden ajan hoidon päättymisestä (ks. kohta 4.4).

## Hoito antineoplastisilla tai immuunivastetta muuntavilla lääkkeillä tai ei-kortikosteroidisilla immunosuppressanteilla

Immuunijärjestelmään kohdistuvien kumuloituvien vaikutusten vuoksi otsanimodin kanssa ei pidä antaa samanaikaisesti antineoplastista hoitoa, immuunivastetta muuntavaa hoitoa tai immunosuppressiivista hoitoa ei-kortikosteroideilla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

## Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy naisille

Zeposia on vasta-aiheista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.3). Siksi naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen hoidon aloittamista, ja sen tuloksen on oltava negatiivinen. Naisille on myös annettava neuvontaa sikiöön kohdistuvasta riskistä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä otsanimodihoidon aikana ja 3 kuukautta Zeposia-hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Terveydenhuollon ammattilaisen tarkistuslistassa on lueteltu erityisiä lisätoimenpiteitä. Nämä toimenpiteet on tehtävä ennen kuin otsanimodia määrätään naispotilaille sekä hoidon aikana.

Jos otsanimodihoito lopetetaan, koska potilas haluaa tulla raskaaksi, taudin uudelleenaktivoitumisen mahdollisuus on otettava huomioon (ks. kohta 4.4).

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja otsanimodin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, kuten sikiökuolemia ja -poikkeavuuksia, etenkin verisuonten epämuodostumia, yleistynyttä turvotusta (anasarkaa) ja kivesten ja nikamien virheasentoja (ks. kohta 5.3). Reseptorin, johon otsanimodi vaikuttaa (sfingosini-1-fosfaattireseptori), tiedetään osallistuvan verisuonten muodostumiseen alkioogeneesin aikana (ks. kohta 5.3).

Näin ollen Zeposia on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Zeposia-hoito on lopetettava 3 kuukautta ennen kuin potilas yrittää tulla raskaaksi (ks. kohta 4.4). Jos potilas tulee raskaaksi Zeposia-hoidon aikana, hoito on keskeytettävä. Lääketieteellistä neuvontaa on annettava tietoa hoitoon liittyvien, sikiöön kohdistuvien haittavaikutusten riskistä ja potilaalle on tehtävä ultraäänitutkimuksia.

### Imetys

Otsanimodi/metaboliitit erittyvät hoitoa saavien eläinten rintamaitoon imetyksen aikana (ks. kohta 5.3). Otsanimodin/metaboliittien aiheuttamien mahdollisten imeväisiin kohdistuvien vakavien haittavaikutusten riskin vuoksi otsanimodia saavien naisten ei pidä imettää.

### Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavilla ihmisistä. Eläinkokeissa ei havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Zeposia-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset ovat nasofaryngiitti (11 %), alaniiniaminotransferaasiarvon kohoaminen (5 %) ja gammaglutamyylitransferaasiarvon kohoaminen (5 %).

Hoidon lopettamiseen johtaneista haittavaikutuksista yleisimmät liittyivät maksaentsyymiarvojen kohoamiseen (1,1 %).

### Haittavaikutustaulukko

Alla on esitetty otsanimodihoitoa saaneilla potilailla ilmenneet haittavaikutukset, jotka on kaikki järjestetty elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmä- ja yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

**Taulukko 2: Yhteenveto MS-taudin yhteydessä raportoiduista haittavaikutuksista**

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen	Nasofaryngiitti
	Yleinen	Faryngiitti, viruksen aiheuttama hengitystieinfektio, virtsatieinfektio*
	Melko harvinainen	Vyöruusu
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Lymfopenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet (mukaan lukien ihottuma ja nokkosihottuma)*
Silmät	Melko harvinainen	Makulan turvotus**
Sydän	Yleinen	Bradykardia*
Verisuonisto	Yleinen	Hypertensio*†, ortostaattinen hypotensio
Tutkimukset	Yleinen	Alaniiniaminotransferaasiarvon kohoaminen, gammaglutamyylitransferaasiarvon kohoaminen, veren bilirubiiniarvon kohoaminen, poikkeavat tulokset keuhkojen toimintakokeissa***

\*Tämän haittavaikutuksen tapauksista ainakin yhden raportoitiin olevan vakava.

† Sisältää hypertension, essentiaalisen hypertension ja kohonneen verenpaineen (ks. kohta 4.4).

\*\* potilailla, joilla oli ennestään altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4)

\*\*\* Sisältää keuhkojen toimintakokeen tulosten huononemisen, poikkeavat spirometriatulokset, nopean vitaliikapasiteetin laskun, hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetin laskun ja uloshengityksen tilavuuden laskun.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Maksaentsyymiarvojen kohoaminen*

Kliinisissä MS-tutkimuksissa ilmeni ALAT-arvon kohoamista viisinkertaiseksi tai suuremmaksi viitevälin ylärajaan (ULN) verrattuna 1,6 prosentilla potilaista, joille oli annettu otsanimodia annoksella 0,92 mg, ja 1,3 prosentilla potilaista, jotka saivat lihaksensisäisesti IFN  $\beta$ -1a -valmistetta. ALAT-arvon kohoamista kolminkertaiseksi tai suuremmaksi viitevälin ylärajaan verrattuna ilmeni 5,5 prosentilla otsanimodihoitoa saaneista potilaista ja 3,1 prosentilla lihaksensisäistä IFN  $\beta$ -1a -lääkitystä saaneista potilaista. Mediaaniaika arvon kohoamisessa kolminkertaiseksi ULN:ään

verrattuna oli 6 kuukautta. Suurin osa (79 %) jatkoi otsanimodihoitoa, ja heidän arvonsa palasivat noin 2–4 viikon aikana takaisin tasolle, joka on alle kolminkertaisen ULN:n. Kliinisissä MS-tutkimuksissa otsanimodin antaminen lopetettiin, kun vahvistettiin arvon kohoaminen yli viisinkertaiseksi ULN:ään verrattuna. Maksasyntymiarvojen kohoamisesta johtuvien lopetusten osuus oli kokonaisuudessaan 1,1 % potilailla, jotka saivat otsanimodia annoksella 0,92 mg, ja 0,8 % potilailla, jotka saivat lihaksensisäisesti IFN  $\beta$ -1a -valmistetta.

#### *Bradyarytmia*

Kliinisissä MS-tutkimuksissa havaittiin 0,23 mg:n annoksella aloitetussa otsanimodihoidossa, että lähtötasoon verrattuna istuen tai selinmakuulla mitattu syke laski suurimmillaan keskimäärin 1,2 lyöntiä minuutissa. Sykkeen lasku oli suurimmillaan päivän 1 tunnilla 5, ja syke palasi lähelle lähtötasoa tunnilla 6. Annoksen suurentaminen tältä tasolta ei aiheuttanut kliinisesti merkittävää sykkeen laskua.

Kliinisissä MS-tutkimuksissa raportoitiin bradykardiaa ensimmäisenä hoitopäivänä (päivänä 1) 0,5 prosentilla otsanimodihoitoa saavista potilaista, kun lihaksensisäisesti IFN  $\beta$ -1a -valmistetta saavilla potilailla vastaava arvo oli 0 %. Päivän 1 jälkeen bradykardian esiintymistiheys oli 0,8 % otsanimodia saavilla ja 0,7 % lihaksensisäistä IFN  $\beta$ -1a -valmistetta saavilla (ks. kohta 5.1). Potilaat, joilla esiintyi bradykardiaa, olivat yleensä oireettomia. Sykkeen laskua alle 40 lyöntiin minuutissa ei todettu.

Kliinisissä MS-tutkimuksissa raportoitiin ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkosta 0,6 prosentilla (5/882) otsanimodihoitoa saaneista potilaista ja 0,2 prosentilla (2/885) lihaksensisäistä IFN  $\beta$ -1a -valmistetta saaneista potilaista. Otsanimodiin liittyvistä tapauksista 0,2 % raportoitiin päivänä 1 ja 0,3 % päivän 1 jälkeen.

#### *Verenpaineen nousu*

Kliinisissä MS-tutkimuksissa otsanimodihoitoa saaneiden potilaiden systolinen verenpaine nousi noin 1–2 mmHg enemmän ja diastolinen verenpaine noin 1 mmHg enemmän lihaksensisäistä IFN  $\beta$ -1a -valmistetta saaneisiin potilaisiin verrattuna. Systolisen verenpaineen nousu havaittiin ensimmäisen kerran noin 3 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen, ja se pysyi vakaana koko hoidon ajan.

Hypertensioon liittyviä tapahtumia (hypertensio, essentiaalinen hypertensio ja verenpaineen nousu) raportoitiin hättävaiikutuksina 4,5 prosentilla otsanimodia annoksella 0,92 mg saaneista potilaista ja 2,3 prosentilla lihaksensisäistä IFN  $\beta$ -1a -valmistetta saaneista potilaista.

#### *Veren lymfosyttimäärän väheneminen*

Kliinisissä MS-tutkimuksissa 3,3 prosentilla potilaista lymfosyyttien määrä laski tasolle, joka oli alle  $0,2 \times 10^9/l$ . Arvot korjautuivat yleensä otsanimodihoidon aikana tasolle, joka oli yli  $0,2 \times 10^9/l$ .

#### *Infektiot*

Kliinisissä MS-tutkimuksissa infektioiden kokonaismäärä (35 %) oli otsanimodia annoksella 0,92 mg saaneilla potilailla samaa tasoa kuin lihaksensisäistä IFN  $\beta$ -1a -valmistetta saaneilla potilailla. Otsanimodi suurensi ylähengitystieinfektioiden ja virtsatieinfektion riskiä. Kliinisissä MS-tutkimuksissa vakavien infektioiden kokonaismäärä oli otsanimodia saaneilla samaa tasoa (1 %) kuin lihaksensisäistä IFN  $\beta$ -1a -valmistetta saaneilla potilailla (0,8 %).

#### *Vyöruusu*

Kliinisissä MS-tutkimuksissa raportoitiin vyöruusua hättävaiikutuksena 0,6 prosentilla potilaista, jotka saivat Zeposia-valmistetta annoksella 0,92 mg, ja 0,2 prosentilla potilaista, jotka saivat lihaksensisäisesti IFN  $\beta$ -1a -valmistetta.

#### *Hengityselimistö*

Otsanimodihoitoa saaneilla todettiin pientä annoksesta riippuvaa uloshengityksen sekuntikapasiteetin (FEV1) ja nopean vitalikapasiteetin (FVC) laskua. Kliinisissä MS-tutkimuksissa FEV1-arvon (FVC-arvon) muutoksen mediaani lähtötilanteeseen nähden oli otsanimodia annoksella 1 mg saaneessa ryhmässä kuukausien 3 ja 12 kohdalla -0,07 l ja -0,1 l (-0,05 l ja -0,065 l). IFN  $\beta$ -1a -valmistetta saaneessa ryhmässä muutokset lähtötilanteeseen nähden olivat pienempiä (FEV1: -0,01 l ja -0,04 l, FVC: 0,00 l ja -0,02 l).

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksen oireita saaneita potilaita tulee tarkkailla bradykardian oireiden ja merkkien varalta, mikä saattaa tarkoittaa myös seuranta-aikaa yön yli. Syke ja verenpaine tulee mitata säännöllisin väliajoin, ja potilaalle on tehtävä EKG-mittauksia (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Otsanimodin aiheuttamaa sykkeen laskua voi korjata parenteraalisella atropiinilla tai isoprenaliinilla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA38

#### Vaikutusmekanismi

Otsanimodi on sfingosini-1-fosfaattireseptorin (S1P) muuntaja, joka sitoutuu selektiivisesti sfingosini-1-fosfaattireseptorin alatyyppeihin 1 ja 5. Otsanimodi saa imukudokset pidättämään lymfosyyttejä. Mekanismi, jolla otsanimodi tuottaa MS-tautia hoitavat vaikutuksensa, on tuntematon mutta saattaa liittyä siihen, että se vähentäisi lymfosyyttien kulkeutumista keskushermostoon. Otsanimodi on 10 kertaa selektiivisempi S1P<sub>1</sub>-reseptoriin kuin S1P<sub>5</sub>-reseptoriin, ja sillä on vain vähäistä aktiivisuutta muiden S1P-reseptoreiden kanssa (S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub> ja S1P<sub>4</sub>). Otsanimodi metaboloituu voimakkaasti ihmiselimistössä ja muodostaa verenkiertoon useita aktiivisia metaboliitteja (ks. kohta 5.2). Otsanimodilla ja sen aktiivisilla metaboliiteilla on osoitettu *in vitro* olevan samankaltaiset S1P<sub>1</sub>- ja S1P<sub>5</sub>-reseptorien selektiivisyydet ja aktiivisuudet. Ihmisillä noin 94 % altistuksesta verenkierron olevalla aktiivisen lääkkeen kokonaismäärälle on otsanimodia (6 %) ja kahta tärkeintä metaboliittia, CC112273:tä (73 %) ja CC1084037:tä (15 %) (ks. kohta 5.2).

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

##### *Ääreisverenkierron lymfosyyttien määrän väheneminen*

Otsanimodi aiheuttaa perifeerisen veren lymfosyyttien määrän annosriippuvaisen vähentymisen 6 tunnin kuluessa ensimmäisestä annoksesta, mikä johtuu lymfosyyttien korjautuvasta sekvestraatiosta imukudoksissa. Aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloiduissa kliinisissä MS-tutkimuksissa lymfosyyttimäärän keskiarvo oli laskenut 3 kuukauden kuluttua tasolle, joka oli noin 45 % lähtötasosta, (veren lymfosyyttimäärän keskiarvo noin  $0,8 \times 10^9/l$ ) ja taso pysyi vakaana otsanimodihoidon ajan. Kun otsanimodihoidon annoksella 0,92 mg lopetettiin, mediaaniaika perifeerisen veren lymfosyyttien palautumiseen normaalialueelle oli 30 päivää, ja 90 % potilaista palautui normaaliin 3 kuukauden kuluessa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

##### *Syke ja sydänrytmi*

Otsanimodi saattaa aiheuttaa ohimenevää sykkeen alenemista lääkkeen antamisen alussa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Tämä negatiivinen kronotrooppinen vaikutus liittyy mekanistisesti GIRK-kanavien aktivoitumiseen otsanimodin ja sen aktiivisten metaboliittien S1P<sub>1</sub>-reseptorien stimuloinnin kautta, mikä johtaa solujen hyperpolarisaatioon ja ärtyvyyden vähenemiseen. Suurin vaikutus sykkeeseen todetaan 5 tunnin kuluessa annoksesta. S1P<sub>1</sub>-reseptoreihin kohdistuvan toiminnallisen antagonismin vuoksi annoskoon nostaminen hoitotasolle asteittain niin, että otsanimodia annetaan ensin annoksella 0,23 mg, sitten annoksella 0,46 mg ja lopuksi annoksella 0,92 mg, desensitsoi GIRK-kanavia

asteittain, kunnes ylläpitoannos on saavutettu. Kun annoskoon nostamisjakso päättyy ja otsanimodin antoa jatketaan, syke palautuu lähtötasolle.

#### *Mahdollinen QT-aikaa pidentävä vaikutus*

Satunnaistetussa, positiivisesti kontrolloidussa ja lumekontrolloidussa QT-tutkimuksessa, jossa terveille tutkittaville annettiin otsanimodia 14 vuorokauden annoskoon nostamisohjelmalla 0,23 mg vuorokaudessa 4 päivän ajan, 0,46 mg vuorokaudessa 3 päivän ajan, 0,92 mg vuorokaudessa 3 päivän ajan ja 1,84 mg vuorokaudessa 4 päivän ajan, QTc-välin pidentymistä ei havaittu, minkä osoitti alle 10 ms:n alle jäänyt yksipuolisen 95 prosentin luottamusvälin (CI) yläraja. Otsanimodin ja sen merkittävien aktiivisten metaboliittien CC112273:n ja CC1084037:n pitoisuus–QTc-analyysi, jossa käytettiin toisesta vaiheen I tutkimuksesta saatuja tietoja, osoitti malliin perustuvassa QTc:ssä (korjattu plasebon ja lähtötason mukaan) 95 prosentin luottamusvälin ylärajan jäävän alle 10 ms:n enimmäispitoisuuksilla, jotka aikaansaatii annoksella  $\geq 0,92$  mg otsanimodia kerran vuorokaudessa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Otsanimodia arvioitiin kahdessa satunnaistetussa aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa kliinisessä rinnakkaisten vertailuryhmien kaksoissokkoutetussa double-dummy-tutkimuksessa, jotka olivat suunnitelmaltaan ja päätetapahtumiltaan samankaltaisia ja joissa tutkittavat sairastivat aaltomaisesti etenevää multippliskleroosia (RRMS). Tutkimus 1 – SUNBEAM oli 1 vuoden tutkimus, jossa potilaat jatkoivat heille määrättyä hoitoa yli 12 kuukauden ajan, kunnes myös viimeiseksi tutkimukseen rekisteröityneen osallistujan tutkimusaika täyttyi. Tutkimus 2 – RADIANCE oli 2 vuoden tutkimus.

Annetut otsanimodiannokset olivat 0,92 mg ja 0,46 mg vuorokaudessa suun kautta, ja hoito aloitettiin annoksella 0,23 mg päivinä 1–4, annos nostettiin tasolle 0,46 mg päiviksi 5–7 ja lopuksi jatkettiin tutkittavalle määrättyllä annoksella päivänä 8 ja siitä eteenpäin. Aktiivisena vertailuvalmisteena toimi IFN  $\beta$ -1a, jota annettiin lihaksensisäisesti 30  $\mu$ g kerran viikossa.

Kumpaankin tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joiden tauti oli aktiivinen, mikä määriteltiin vähintään yhtenä pahenemisvaiheena edellisen vuoden aikana tai yhtenä pahenemisvaiheena edellisten kahden vuoden aikana sekä näyttönä vähintään gadolinium-tehosteisesta (GdE) leesiosta edelliseltä vuodelta, ja joiden arvo EDSS-asteikolla (Expanded Disability Status Scale) oli 0–5,0.

Tutkittaville tehtiin neurologiset arviot lähtötasolla, 3 kuukauden väliajoin ja epäiltyjen pahenemisvaiheiden aikana. Tutkittavista otettiin magneettikuvat lähtötasolla (tutkimukset 1 ja 2), 6 kuukauden kohdalla (SUNBEAM), 1 vuoden kohdalla (tutkimukset 1 ja 2) sekä 2 vuoden kohdalla (RADIANCE).

Sekä SUNBEAM- että RADIANCE-tutkimuksessa ensisijainen lopputulos oli pahenemisvaiheiden vuotuinen määrä (ARR), jota seurattiin SUNBEAM-tutkimuksessa hoitojakson ajan (vähintään 12 kuukautta) ja RADIANCE-tutkimuksessa 24 kuukautta. Tärkeimmät mitatut toissijaiset lopputulokset olivat 1) uusien tai suurenevien MRI T2 -hyperintensiivisten leesioiden määrä 12 ja 24 kuukauden aikana, 2) MRI T1 GdE -leesioiden määrä 12 ja 24 kuukauden kohdalla sekä 3) vahvistettuun toimintakyvyn heikkenemiseen kulunut aika, kun vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen määritettiin vähintään 1 pisteen nousuna EDSS-asteikolla lähtötasoon verrattuna ja se pysyi 12 viikon ajan. Vahvistettua toimintakyvyn heikkenemistä arvioitiin prospektiivisesti tutkimusten 1 ja 2 yhdistetyssä analyysissä.

SUNBEAM-tutkimuksessa 1 346 potilasta satunnaistettiin saamaan joko otsanimodia annoksella 0,92 mg (n = 447), otsanimodia annoksella 0,46 mg (n = 451) tai lihaksensisäistä IFN  $\beta$ -1a -valmistetta (n = 448), ja tutkimuksen suoritti loppuun saakka 94 % otsanimodia annoksella 0,92 mg saaneista, 94 % otsanimodia annoksella 0,46 mg saaneista sekä 92 % lihaksensisäistä IFN  $\beta$ -1a-hoitoa saaneista potilaista. RADIANCE-tutkimuksessa 1 313 potilasta satunnaistettiin saamaan joko otsanimodia annoksella 0,92 mg (n = 433), otsanimodia annoksella 0,46 mg (n = 439) tai lihaksensisäistä IFN  $\beta$ -1a-valmistetta (n = 441), ja tutkimuksen suoritti loppuun saakka 90 % otsanimodia annoksella 0,92 mg saaneista, 85 % otsanimodia annoksella 0,46 mg saaneista sekä 85 % lihaksensisäistä IFN  $\beta$ -1a-hoitoa saaneista potilaista. Näihin kahteen tutkimukseen osallistuneiden keskimääräinen ikä oli 35,5 vuotta (vaihteluväli 18–55), ja heistä 67 % oli naisia. Keskimääräinen MS-oireiden puhkeamisesta kulunut aika oli 6,7 vuotta. EDSS-asteikon pistearvojen mediaani oli lähtötasolla 2,5, ja noin kolmannes potilaista oli saanut taudinkulkua muuntavaa hoitoa (DMT), merkittävimpinä interferonia tai glatirameeriasetaattia. Lähtötasolla edellisen vuoden

pahenemisvaiheiden määrän keskiarvo oli 1,3, ja 45 prosentilla potilaista oli ollut vähintään yksi T1 Gd -tehosteinen leesio (keskiarvo 1,7).

**Taulukko 3** kuvaa SUNBEAM- ja RADIANCE-tutkimusten tulokset. Teho osoitettiin

otsanimodiannoksella 0,46 mg ja otsanimodiannoksella 0,92 mg, ja taulukossa 3 kuvataan annoksen havaittu teho tutkimuksen päätetapahtumiin. Annoksen 0,46 mg tehoa ei kyetty osoittamaan yhtä vankasti, sillä tällä annoksella ei havaittu merkitsevää vaikutusta RADIANCE-tutkimuksen ensisijaiseen päätetapahtumaan parhaana pidettävää negatiivisen binomimallin strategiaa käytettäessä.

**Taulukko 3: RMS-potilaiden tärkeimmät kliiniset ja MRI-päätetapahtumat tutkimuksessa 1 – SUNBEAM ja tutkimuksessa 2 – RADIANCE**

Päätetapahtumat	SUNBEAM (≥ 1 vuosi)*		RADIANCE (2 vuotta)	
	Otsanimodi 0,92 mg (n = 447) %	IFN β-1a IM 30 µg (n = 448) %	Otsanimodi 0,92 mg (n = 433) %	IFN β-1a IM 30 µg (n = 441) %
<b>Kliiniset päätetapahtumat</b>				
Vuotuinen pahenemisvaiheiden määrä (ensisijainen päätetapahtuma)	0,181	0,350	0,172	0,276
Suhteellinen vähentyminen	48 % (p < 0,0001)		38 % (p < 0,0001)	
Ei pahenemisvaihetta, osuus**	78 % (p = 0,0002) <sup>1</sup>	66 %	76 % (p = 0,0012) <sup>1</sup>	64 %
3 kk:n vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen (CDP), osuus <sup>†2</sup> Riskisuhde (95 %:n CI)	7,6 % otsanimodi vrt. 7,8 % IFN β-1a IM 0,95 (0,679, 1,330)			
6 kk:n CDP, osuus <sup>†2#</sup> Riskisuhde (95 %:n CI)	5,8 % otsanimodi vrt. 4,0 % IFN β-1a IM 1,413 (0,922, 2,165)			
<b>MRI-päätetapahtumat</b>				
Uusien tai suurenevien T2-hyperintensiivisten leesioiden määrän keskiarvo MRI:tä kohden <sup>3</sup>	1,465	2,836	1,835	3,183
Suhteellinen vähentyminen	48 % (p < 0,0001)		42 % (p < 0,0001)	
T1-Gd-tehosteisten leesioiden määrän keskiarvo <sup>4</sup>	0,160	0,433	0,176	0,373
Suhteellinen vähentyminen	63 % (p < 0,0001)		53 % (p < 0,0006)	

\* Keskimääräinen kesto oli 13,6 kuukautta

\*\* Päätetapahtumien nimellistä p-arvoa ei käytetty hierarkkisessa testauksessa eikä sitä korjattu monivertailua varten

† Toimintakyvyn heikkeneminen määritettiin 1 pisteen nousuna EDSS-asteikolla, kun nousu voitiin vahvistaa 3 kuukauden tai 6 kuukauden kuluttua

# 6 kuukauden CDP:tä koskevassa post hoc -analyysissä, joka käsitti tiedot avoimesta jatkotutkimuksesta (tutkimus 3), riskisuhde (95 %:n luottamusväli) oli 1,040 (0,730, 1,482)

<sup>1</sup>Log-rank-testi

<sup>2</sup>Prospektiivisesti suunniteltu tutkimusten 1 ja 2 yhdistetty analyysi

<sup>3</sup>12 kuukauden aikana tutkimuksessa 1 ja 24 kuukauden aikana tutkimuksessa 2

<sup>4</sup>Kuukauden 12 kohdalla tutkimuksessa 1 ja kuukauden 24 kohdalla tutkimuksessa 2

Sekä SUNBEAM- että RADIANCE-tutkimuksessa otsanimodihoito annoksella 0,92 mg sai aikaan normalisoidun aivojen tilavuuden keskiarvoisen muutoksen prosenttiosuuden laskemisen lähtötasosta verrattuna lihaksensisäiseen IFN  $\beta$ -1a -hoitoon (-0,41 % vs. -0,61 % ja -0,71 % vs. -0,94 %, kummankin tutkimuksen nimellinen p-arvo on < 0,0001).

Tutkimuksiin otettiin taudinkulkua muuntavaa hoitoa aiemmin saamattomia ja aiemmin saaneita potilaita, joilla oli kliinisesti ja kuvantamalla vahvistettu aktiivinen sairaus. Post hoc -analyysit potilasryhmistä, joiden lähtötilanteen tautiaktiivisuudet (aktiivinen ja voimakkaan aktiivinen) erosivat toisistaan, osoittivat, että otsanimodin teho kliinisten ja kuvantamispäätetapahtumien perusteella oli yhdenmukainen kokonaisväestön kanssa.

#### Pitkäaikaistulokset:

Potilaat, jotka suorittivat vaiheen 3 SUNBEAM- ja RADIANCE-tutkimukset loppuun, saivat osallistua avoimeen jatkotutkimukseen (tutkimus 3 – DAYBREAK). Pahenemisvaiheiden vuotuinen määrä (ARR) (korjattu) niillä 751 potilaalla, jotka satunnaistettiin alun perin saamaan otsanimodia annoksella 0,92 mg ja joita hoidettiin enintään 3 vuoden ajan, oli 0,124 toisen hoitovuoden jälkeen.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset otsanimodin käytöstä MS-taudin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohta 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Otsanimodi metaboloituu voimakkaasti ihmiselimestössä ja muodostaa verenkiertoon useita aktiivisia metaboliitteja, joihin lukeutuvat kaksi merkittävää aktiivista metaboliittia CC112273 ja CC1084037, joilla on S1P<sub>1</sub>- ja S1P<sub>5</sub>-reseptoreihin samankaltainen aktiivisuus ja selektiivisyys kuin lähtöyhdisteellä. Otsanimodin, CC112273:n ja CC1084037:n enimmäispitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) ja käyrän alla oleva pinta-ala (AUC) kasvoivat suhteessa otsanimodin annokseen suurentuessa annoksesta 0,46 mg annokseen 0,92 mg (0,5–1 kertaa suositusannos). Useiden annosten jälkeen noin 94 % altistuksesta verenkierron olevalle aktiivisen lääkkeen kokonaismäärälle on otsanimodia (6 %), CC112273:tä (73 %) ja CC1084037:tä (15 %). Kun valmistetta annettiin RRMS:ään suun kautta annoksella 0,92 mg vuorokaudessa,  $C_{max}$ - ja  $AUC_{0-24h}$ -arvojen geometriset keskiarvot [variaatiokerroin (CV%)] vakaassa tilassa olivat otsanimodin osalta 231,6 pg/ml (37,2 %) ja 4 223 pg\*h/ml (37,7 %) ja CC112273:n osalta 6 378 pg/ml (48,4 %) ja 132 861 pg\*h/ml (45,6 %). CC1084037:n  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-24h}$  ovat noin 20 % CC112273:n vastaavista arvoista. CC112273:een vaikuttavat tekijät soveltuvat myös CC1084037:ään, sillä ne ovat keskenään konvertoituvia metaboliitteja.

#### Imeytyminen

Otsanimodin  $T_{max}$  on noin 6–8 tuntia. CC112273:n  $T_{max}$  on noin 10 tuntia. Otsanimodin antaminen yhtä aikaa hyvin rasva- ja kaloripitoisen aterian kanssa ei vaikuttanut otsanimodialtistukseen ( $C_{max}$  ja AUC). Näin ollen ei ole merkitystä, otetaanko otsanimodi aterian yhteydessä vai ei.

#### Jakautuminen

Otsanimodin keskiarvoinen (CV%) näennäinen jakautumistilavuus ( $V_z/F$ ) oli 5 590 l (27 %), mikä osoittaa laajaa jakautumista kudoksiin. Otsanimodin sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin on noin 98,2 %. CC112273:n sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin on noin 99,8 % ja CC1084037:n noin 99,3 %.

## Biotransformaatio

Otsanimodi metaboloituu laajasti useiden biotransformaatioreittien kautta, joita ovat aldehydidehydrogenaasi ja alkoholidehydrogenaasi (ALDH/ADH), sytokromi P450:n (CYP) isoformit 3A4 ja 1A1 sekä suoliston mikrobifloora, eikä mikään yksittäinen entsyymi nouse kokonaisaineenvaihdunnassa merkittävimmäksi. Toistuvilla annoksilla päämetaboliittien CC112273 ja CC1084037 AUC-arvot olivat 13- ja 2,5-kertaiset otsanimodin AUC:hen verrattuna. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että monoamiinioksidaasi-B (MAO-B) on vastuussa CC112273:n muodostumisesta (vähäisen aktiivisen välimetaboliitin RP101075 kautta), kun CC112273:n metaboloitumiseen puolestaan vaikuttavat CYP2C8 ja oksidoreduktaasit. CC1084037 muodostuu suoraan CC112273:stä ja sille tapahtuu korjautuva metaboloituminen CC112273:ksi. Näiden kahden aktiivisen metaboliitin keskinäiseen konvertoitumiseen vaikuttavat karbonyyliireduktaasit (CBR), aldo-keto-reduktaasi (AKR) 1C1/1C2 ja/tai 3 $\beta$ - ja 11 $\beta$ -hydroksisteroididehydrogenaasi (HSD).

## Eliminaatio

Otsanimodin keskiarvoinen (CV%) näennäinen puhdistuma oraalisen annon jälkeen oli noin 192 l/h (37 %). Otsanimodin keskiarvoinen (CV%) puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) plasmassa oli noin 21 tuntia (15 %). Vakaa otsanimoditaso saavutettiin 7 päivän kuluessa, ja toistuvien oraalisten 0,92 mg:n vuorokausiannosten arvioitu kumuloitumissuhde oli 2. CC112273:lla malliin perustuva keskiarvoinen (CV%) efektiivinen puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) oli RMS-potilailla noin 11 päivää (104 %), ja keskiarvoinen (CV%) vakaan tilan saavuttamiseen kuluva aika oli noin 45 päivää (45 %) ja kumuloitumissuhde noin 16 (101 %), mikä osoittaa CC112273:n vallitsevuutta otsanimodiin nähden. CC112273:n ja sen keskinäisesti konvertoituvan suoran metaboliitin CC1084037:n määrät plasmassa laskivat loppuvaiheessa samassa suhteessa ja tuottivat molempien metaboliittien osalta samankaltaisen  $t_{1/2}$ -arvon. CC1084037:llä odotetaan olevan samankaltainen vakaan tilan saavuttaminen ja kumuloitumissuhde kuin CC112273:lläkin. Yksittäisen oraalisen 0,92 mg:n [14C]-otsanimodiannoksen jälkeen radioaktiivisuudesta noin 26 % todettiin virtsasta ja 37 % ulosteesta, ja se koostui pääasiassa inaktiivisista metaboliiteista. Otsanimodin, CC112273:n ja CC1084037:n pitoisuudet virtsassa olivat merkityksettömän pieniä, mikä viittaa siihen, ettei munuaispuhdistuma ole otsanimodille, CC112273:lle ja CC1084037:lle merkittävä erittymisreitti.

## Farmakokinetiikka erityisryhmissä

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Erillisessä munuaisten vajaatoimintaa koskevassa tutkimuksessa yhden oraalisen 0,23 mg:n otsanimodiannoksen jälkeen altistuminen ( $AUC_{last}$ ) otsanimodille oli noin 27 % suurempi ja altistuminen CC112273:lle noin 23 % pienempi potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus (n = 8) verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (n = 8). Tämän tutkimuksen perusteella munuaisten vajaatoiminnalla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta otsanimodin tai CC112273:n farmakokinetiikkaan. Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

### *Maksan vajaatoiminta*

Erillisessä maksan vajaatoimintaa koskevassa tutkimuksessa yhden oraalisen 0,23 mg:n otsanimodiannoksen jälkeen altistuminen ( $AUC_{last}$ ) otsanimodille oli noin 11 % pienempi ja altistuminen CC112273:lle noin 31 % pienempi potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A; n = 8) verrattuna potilaisiin, joiden maksa toimi normaalisti (n = 7). Altistuminen ( $AUC_{last}$ ) otsanimodille oli noin 27 % suurempi ja altistuminen CC112273:lle noin 33 % pienempi potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B; n = 8) verrattuna potilaisiin, joiden maksa toimi normaalisti (n = 8). Näitä tuloksia ei pidetty kliinisesti merkittävänä. Otsanimodin farmakokinetiikkaa ei arvioitu potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta. Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat A ja B). Käyttö potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C) on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).



### Iäkkäät

Farmakokineettisiä tietoja ei ole saatavilla otsanimodin antamisesta 55-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille.

### Pediatriset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla otsanimodin antamisesta pediatrisille tai nuorille (alle 18-vuotiaille) potilaille.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa hiirillä (enintään 4 viikkoa), rotilla (enintään 26 viikkoa) ja apinoilla (enintään 39 viikkoa) otsanimodi vaikutti lymfaattiseen järjestelmään huomattavasti (lymfopenia, imukudoksen surkastuminen ja vasta-ainevasteen heikentyminen), suurensi keuhkojen painoa ja lisäsi yksitumaisten alveolaaristen infiltraattien esiintyvyyttä, mikä vastaa sen pääasiallista aktiivisuutta S1P<sub>1</sub>-reseptoreissa (ks. kohta 5.1). Pitkäaikaistoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa altistustasoilla, jotka eivät aiheuttaneet haittavaikutuksia, systeemiset altistukset ihmisten tärkeimmille epäsuhtaisesti esiintyville ja pysyvimmille aktiivisille CC112273- ja CC1084037-metaboliiteille (ks. kohta 5.2) ja jopa ihmisten vaikuttavalle lääkkeelle kokonaisuudessaan (otsanimodin ja edellä mainittujen metaboliittien yhdistelmä) olivat pienempiä kuin mitä on odotettavissa potilailla, jos käytetään ihmisten enimmäisannosta 0,92 mg otsanimodia.

### Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Otsanimodilla ja sen tärkeimmillä metaboliiteilla ihmisillä ei havaittu genotoksisia vaikutuksia *in vitro* tai *in vivo*.

Otsanimodin karsinogeenisuus arvioitiin 6 kuukauden biotestillä Tg.rasH2-hiirillä sekä kahden vuoden biotestillä rotilla. Kahden vuoden biotestissä rotilla ei esiintynyt hoitoon liittyviä kasvaimia millään otsanimodiannoksella. Altistuminen metaboliiteille oli kuitenkin suurimmalla testiannoksella 62 % ihmisten altistuksesta CC112273:lle ja 18 % ihmisten altistuksesta CC1084037:lle otsanimodin kliinisellä enimmäisannoksella 0,92 mg.

Kuuden kuukauden Tg.rasH2-hiiritutkimuksessa hemangiosarkoomien määrä kasvoi tilastollisesti merkitsevästi ja annoksesta riippuvalla tavalla. Pienillä annoksilla (8 mg/kg/vrk) hemangiosarkoomien ilmaantuvuus kasvoi tilastollisesti merkitsevästi uroksilla ja keskikokoisilla ja suurilla annoksilla (25 mg/kg/vrk ja 80 mg/kg/vrk) tilastollisesti merkitsevästi sekä uroksilla että naarailla samanaikaisesti verrokkeihin nähden. Toisin kuin rotilla ja ihmisillä, hiirillä S1P<sub>1</sub>-reseptorin agonismi johtaa istukkakasvutekijä 2:n (PLGF2) jatkuvaan tuotantoon ja sen seurauksena verisuonten endoteelisolujen jatkuviin mitooseihin, mikä saattaa aiheuttaa S1P<sub>1</sub>-agonistien yhteydessä havaittavat lajikohtaiset hemangiosarkoomat. Siksi hiirillä todetut S1P<sub>1</sub>-reseptorin agonismiin liittyvät hemangiosarkoomat saattavat olla lajikohtaisia, eikä niiden uskota ennustavan vastaavaa riskiä ihmisillä.

Tg.rasH2-hiiritutkimuksessa ei esiintynyt muita hoitoon liittyviä kasvaimia millään annoksella. Pienimmällä testiannoksella Tg.rasH2-hiirten altistus ihmisten kahdelle tärkeimmälle epäsuhtaisesti esiintyvälle aktiiviselle metaboliitille oli CC112273:n osalta 2,95-kertainen ja CC1084037:n osalta 1,4-kertainen verrattuna ihmisten altistukseen otsanimodin kliiniselle enimmäisannokselle 0,92 mg.

### Lisäntymistoksisuus

Otsanimodi ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen, kun systeeminen altistus vaikuttavalle lääkkeelle kokonaisuudessaan (otsanimodin, CC112273-metaboliitin ja CC1084037-metaboliitin yhdistelmä) oli enintään noin 150-kertainen verrattuna ihmisten altistukseen otsanimodin kliinisellä enimmäisannoksella 0,92 mg.

Emon otsanimodihoito vaikutti haitallisesti alkion- ja sikiönkehitykseen, kun systeemisten altistusten (vaikuttavalle lääkkeelle kokonaisuutena) vertailuun perustuva turvallisuusmarginaali oli pieni (rotilla) tai olematon (kaniineilla). Seurauksena oli alkiokuolemia ja teratogeenisia vaikutuksia (yleistynyttä turvotusta/anasarkaa ja kivensten virheasentoja rotilla sekä kaudaaliniikamien virheasentoja ja suurten verisuonten epämuodostumia kaniineilla). Rotilla ja kaniineilla todetut verisuonilöydökset vastaavat odotettavissa olevia S1P<sub>1</sub>-reseptoriin liittyviä farmakologisia vaikutuksia.

Otsanimodin käyttö ei vaikuttanut pre- ja postnataaliseen kehitykseen annoksina, joilla saavutettiin enintään 5,6-kertainen altistus verrattuna systeemiseen altistukseen vaikuttavalle lääkkeelle kokonaisuudessaan ihmisten enimmäisannoksella 0,92 mg otsanimodia. Otsanimodia ja sen metaboliitteja esiintyi rottien maidossa.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa  
Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti

#### Kapselin kuori

*Zeposia 0,23 mg ja 0,46 mg*

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172).

*Zeposia 0,92 mg kapseli*

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172).

#### Painomuste

Sellakka (E904)

Musta rautaoksidi (E172)

Propeeniglykoli (E1520)

Väkevä ammoniakkiliuos (E527)

Kaliumhydroksidi (E525)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Polyvinyylidikloridi (PVC) / polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) / alumiiniläpipainopakkaus.

Hoidon aloituspakkaus: Zeposia 0,23 mg ja 0,46 mg

Pakkauskoko 7 kovaa kapselia (4 × 0,23 mg, 3 × 0,46 mg).

Ylläpitopakkaus: Zeposia 0,92 mg

Pakkauskoko 28 tai 98 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Hoidon aloituspakkaus – Zeposia 0,23 mg / 0,46 mg kovat kapselit

EU/1/20/1442/001 (7 kovan kapselin pakkaus)

Ylläpitopakkaus – Zeposia 0,92 mg kovat kapselit

EU/1/20/1442/002 (28 kovan kapselin pakkaus)

EU/1/20/1442/003 (98 kovan kapselin pakkaus)

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. toukokuuta 2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Celgene Distribution B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Alankomaat

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiiliin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Zeposia-valmisteen markkinoille tuontia kaikissa jäsenvaltioissa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintä- ja jakelutavoista ja muista ohjelmaan liittyvistä yksityiskohdista.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Zeposia-valmistetta on myynnissä, kaikille Zeposia-valmisteen määräämistä harkitseville terveydenhuollon ammattilaisille annetaan terveydenhuollon ammattilaisen tietopaketti, joka sisältää seuraavat:

- tietoa siitä, mistä uusimman valmisteyhteenvedon saa
- terveydenhuollon ammattilaisen tarkistuslista
- potilaan/hoitajan opas
- raskautta koskeva potilaan muistutuskortti.

## Terveydenhuollon ammattilaisen tarkistuslista

Terveydenhuollon ammattilaisen tarkistuslistan on sisällettävä seuraavat avainviestit:

- Annoksen nostaminen hoitotasolle hoitoa aloitettaessa
  - Hoito aloitetaan 0,23 mg:lla kerran vuorokaudessa päivinä 1–4, minkä jälkeen annosta suurennetaan 0,46 mg:aan kerran vuorokaudessa päiviksi 5–7. Seitsemän päivää kestävä annoksen nostamisen jälkeen jatketaan päivästä 8 eteenpäin ylläpitoannoksella 0,92 mg kerran vuorokaudessa.
- Hoidon aloittaminen uudelleen keskeyttämisen jälkeen
  - Annos pitää nostaa hoitotasolle vähitellen edellä kuvatulla tavalla myös silloin, jos hoito keskeytyy:
    - yhden tai useamman vuorokauden ajaksi hoidon ensimmäisten 14 päivän aikana
    - yli 7 peräkkäisen vuorokauden ajaksi, kun hoidossa on meneillään päivät 15–28
    - yli 14 peräkkäisen vuorokauden ajaksi, kun hoitoa on jatkunut yli 28 päivää.
- Jos hoito keskeytyy yllä mainittua lyhyemmäksi ajaksi, hoitoa jatketaan ottamalla seuraava annos suunnitellusti.
- Tarkkailuvaatimukset hoidon aloitusvaiheessa:
  - Ennen ensimmäistä annosta
    - Sydänsähkökäyrä (EKG) on otettava lähtötilanteessa ennen ensimmäistä Zeposia-annosta.
    - Transaminaasi- ja bilirubiiniarvot on tarkistettava ajantasaisista (viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana tehdyistä) maksan toimintakokeista.
    - Täydellinen verenkuvaa, mukaan lukien lymfosyyttiarvo, on tarkistettava ajantasaisista (viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana tai edellisen MS-hoidon lopettamisen jälkeen tehdyistä) verikokeista.
    - Potilaat, joilla on diabetes mellitus, uveiitti tai aiempi verkkokalvosairaus, on ohjattava silmien tutkimukseen ennen Zeposia-hoidon aloittamista.
    - Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen Zeposia-hoidon aloittamista, ja sen tuloksen on oltava negatiivinen.
  - 6 tunnin jakso ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, jotka vaativat ensimmäisen annoksen jälkeistä tarkkailua
    - Potilailla, joilla on ennestään tiettyjä sydänsairauksia (lepsyke < 55 lyöntiä minuutissa, toisen asteen eteis-kammiokatkos [tyyppiä Mobitz I] tai aiempi sydäninfarkti tai sydämen vajaatoimintaa)
      - potilaan tilaa tulee tarkkailla oireilevan bradykardian merkkien ja oireiden varalta 6 tunnin ajan ensimmäisen Zeposia-annoksen jälkeen mittaamalla potilaan syke ja verenpaine tunnin välein
      - EKG tulee ottaa ennen tätä 6 tunnin tarkkailujaksoa ja sen päätteeksi.
    - Pidempi tarkkailu saattaa olla tarpeen seuraavissa tapauksissa
      - potilaan syke on alle 45 iskua minuutissa
      - potilaan syke on alimmillaan sitten annoksen antamisen, mikä viittaa siihen, ettei sykkeen suurin lasku ole välttämättä vielä tapahtunut
      - kuusi tuntia annoksen jälkeen otetussa EKG:ssä näkyy viitteitä uuden toisen tai korkeamman asteen eteis-kammiokatkoksen ilmenemisestä
      - QTc-väli on  $\geq 500$  ms.
- Kun Zeposia-hoito aloitetaan potilaalle, jolla on:
  - anamneesissa sydämenpysähdys, aivoverisuonisairaus, kontrolloimaton hypertensio tai vaikea hoitamaton uniapnea, aikaisemmin esiintynyttä toistuvaa pyörtyilemistä tai oireilevaa bradykardiaa,
  - aiempi merkittävä QT-välin pidentyminen (QTc yli 500 ms) tai muita QT-välin pidentymisen riskejä, tai muunlainen bradykardiaa mahdollisesti aiheuttava lääkitys kuin beetasalpaaja tai kalsiuminestäjä,
  - tai käynnissä oleva luokan Ia (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkitys,

kardiologia on konsultoitava ennen Zeposia-hoidon aloittamista sen selvittämiseksi, voidaanko Zeposia-hoito aloittaa turvallisesti sekä sopivan seurantastrategian määrittämiseksi.

- Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa Zeposia-hoitoa potilaille, jotka ottavat lääkkeitä, joiden tiedetään hidastavan sykettä.
- Zeposia-hoito on vasta-aiheista seuraavissa tapauksissa:
  - immuunipuutostila, joka altistaa systeemisille opportunistisille infektioille
  - vaikeat aktiiviset infektiot, aktiiviset krooniset infektiot, kuten hepatiitti ja tuberkuloosi
  - aktiiviset maligniteetit
  - vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C)
  - sydäninfarkti, epästabiili angina pectoris, aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), sairaalahoitoa vaatinut kompensoimaton sydämen vajaatoiminta tai NYHA (New York Heart Association) -luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana
  - potilaalla on tai on ollut toisen asteen eteis-kammiokatkos tyyppiä 2, kolmannen asteen eteis-kammiokatkos tai sairas sinus -oireyhtymä, paitsi jos potilaalla on toimiva tahdistin
  - raskausaika ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä
  - yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Zeposia vähentää perifeeristen veren lymfosyyttien määrää. Perifeeristen lymfosyyttien määrä (täydellinen verenkuvat) on tarkistettava kaikilta potilailta ennen Zeposia-hoidon aloittamista (viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana tai aiemman hoidon keskeyttämisen jälkeen), ja sitä on seurattava säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Jos tuloksista vahvistetaan, että lymfosyyttien määrä on  $< 0,2 \times 10^9/l$ , Zeposia-hoito on keskeytettävä kunnes määrä palaa tasolle  $> 0,5 \times 10^9/l$ , jolloin hoidon aloittamista uudelleen voidaan harkita.
- Zeposia-valmisteella on immuunivastetta heikentävä vaikutus, joka altistaa potilaat infektioille, mukaan lukien opportunistisille infektioille, ja saattaa suurentaa maligniteettien, myös ihosyöprien, kehittymisen riskiä. Potilaita tulee tarkkailla huolellisesti, etenkin jos heillä on muita sairauksia tai tunnettuja riskitekijöitä, kuten aiemmin saatu immunosuppressiivinen hoito. Jos potilasta epäillään riskitapaukseksi, hoidon lopettamista on harkittava tapauskohtaisesti.
  - Jos potilaalla on jokin vaikea aktiivinen infektio, hoidon aloittamista pitää lykätä, kunnes infektio on poistunut. Jos potilas saa vakavan infektion, on harkittava hoidon keskeyttämistä. Potilaille ei saa antaa samanaikaisesti antineoplastisia, immuunivastetta muuntavia tai ei-kortikosteroidisia immunosuppressiivisia hoitoja immuunijärjestelmään kohdistuvien additiivisten vaikutusten riskin takia.
  - Potilaita on syytä tarkkailla tyvisolusyövän ja muiden ihokasvainten varalta. Potilaita on kehoitettava välttämään altistumista auringonvalolle ilman suojaa. Potilaille ei saa antaa samanaikaisesti valohoitoa UV-B-säteillä eikä PUVA-fotokemoterapiaa.
- Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan infektion merkeistä ja oireista viipymättä lääkkeen määränneelle lääkärille Zeposia-hoidon aikana ja vielä 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.
  - Jos potilaalla esiintyy infektion oireita Zeposia-hoidon aikana tai 3 kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä, hänelle on tehtävä viipymättä diagnostinen arviointi.
  - Lääkärin on tarkkailtava potilasta PML:ään viittaavien kliinisten oireiden – mukaan lukien odottamattomien neurologisten tai psykiatristen oireiden – tai magneettikuvauslöydösten varalta. Jos PML:ää epäillään, potilaalle tulee tehdä täydellinen lääkärintarkastus ja neurologinen tutkimus (mukaan lukien mahdollinen magneettikuvaus) ja Zeposia-hoito on keskeytettävä, kunnes PML:n mahdollisuus on suljettu pois. Jos potilaalla todetaan PML, Zeposia-hoito on lopetettava.
  - Eläviä, heikennettyjä rokotteita tulee välttää Zeposia-hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Vesirokkoviruksen (VZV) vasta-aineet on syytä tarkistaa, jos terveydenhuollon ammattilainen ei pysty vahvistamaan, että potilas on joko sairastanut vesirokon tai saanut dokumentoidusti koko vesirokkorokotesarjan. Jos potilaalla ei ole

vasta-aineita, vesirokkorokote on suositeltavaa antaa vähintään kuukautta ennen Zeposia-hoidon aloittamista.

- Zeposia-hoito on vasta-aiheista raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä.
  - Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on saatava raskaustestistä negatiivinen tulos ennen hoidon aloittamista. Testi on toistettava asianmukaisin väliajoin.
  - Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on ennen hoidon aloittamista kerrottava Zeposia-valmisteseen liittyvistä, sikiöön kohdistuvista riskeistä ja annettava raskautta koskeva potilaan muistutuskortti.
  - Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Zeposia-hoidon aikana ja vähintään 3 kuukautta Zeposia-hoidon lopettamisen jälkeen.
  - Zeposia-hoito on lopetettava 3 kuukautta ennen kuin potilas yrittää tulla raskaaksi.
  - Potilas ei saa tulla raskaaksi hoidon aikana. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, Zeposia-hoito on lopetettava. Lääketieteellistä neuvontaa on annettava Zeposia-hoitoon liittyvien, sikiöön kohdistuvien haitallisten vaikutusten riskistä, ja potilaalle on tehtävä ultraäänitutkimuksia.
  - Sairauden uudelleenaktivoituminen on mahdollista, jos Zeposia-hoito lopetetaan raskauden vuoksi tai koska potilas yrittää tulla raskaaksi.
- Maksan toimintakokeet (transaminaasi- ja bilirubiiniarvot) on tehtävä Zeposia-hoidon aikana kuukausina 1, 3, 6, 9 ja 12 sekä siitä eteenpäin säännöllisin väliajoin.
- Verenpaine on mitattava säännöllisesti Zeposia-hoidon aikana.
- Jos potilaalla on makulan turvotuksen näköoireita, hänen tilansa on arvioitava, ja jos makulan turvotus todetaan, otsanimodihoito tulee lopettaa. Jos potilaalla on diabetes mellitus, uveiitti tai historiaa verkkokalvosairaudesta, potilaalle tulee tehdä silmien tarkastus ennen otsanimodihoidon aloittamista sekä säännöllisesti hoidon aikana.
- Lääkkeen määränneen lääkärin on annettava potilaalle/hoitajalle potilaan/hoitajan opas ja raskautta koskeva potilaan muistutuskortti.

### **Potilaan/hoitajan opas**

Potilaan/hoitajan oppaan on sisällettävä seuraavat avainviestit:

- Mitä Zeposia on ja miten se vaikuttaa
- Mitä multippeliskleroosi on
- Potilaan on luettava pakkausseloste huolellisesti ennen hoidon aloittamista ja säilytettävä se siltä varalta, että sitä tarvitaan myöhemmin hoidon aikana.
- Haittavaikutuksista ilmoittamisen tärkeys
- Potilaalta on otettava sydänsähkökäyrä (EKG) lähtötilanteessa ennen ensimmäistä Zeposia-annosta.
- Zeposia-valmistetta ei saa käyttää, jos sinulla on ollut viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana sydänkohtaus, rasisurintakipua, aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö tai tiettyntyyppinen vaikea sydämen vajaatoiminta, tai jos sinulla on tiettyntyyppisiä sykkeen epäsäännöllisyyksiä tai poikkeavuuksia (rytmihäiriöitä) – lääkäri tutkii sydämesi ennen hoidon aloittamista. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti sydämen sykettä hidastavia lääkkeitä. Tästä syystä potilaan on kerrottava kaikille häntä hoitaville lääkäreille, että hän saa Zeposia-hoitoa.
- Potilailla, joilla on tiettyjä sydänsairauksia, sydämen sykettä on tarkkailtava vähintään 6 tunnin ajan ensimmäisen Zeposia-annoksen jälkeen, ja syke ja verenpaine on mitattava tunnin välein. Myös sydänsähkökäyrä on otettava näiltä potilailta ennen tämän 6 tunnin pituisen jakson alkamista ja sen päätteeksi.
- Potilaan on ilmoitettava välittömästi lääkärille, jos hänellä esiintyy alhaisen sykkeen oireita (kuten heitehuimausta, kiertoahuimausta, pahoinvointia tai sydämentykytystä) ensimmäisen Zeposia-annoksen jälkeen.



- Potilaan on kerrottava lääkkeen määränneelle lääkärielle hoidon keskeytyksistä, sillä annoksen suurentamismenettely on ehkä aloitettava alusta. Tämä riippuu keskeytyksen kestosta ja siitä, miten kauan aikaa Zeposia-hoidon aloittamisesta on kulunut.
- Potilaan on ilmoitettava lääkärielle kaikista odottamattomista neurologisista tai psykiatrisista oireista/merkeistä (kuten äkillisesti alkava vaikea päänsärky, sekavuus, kouristuskohtaukset ja näköhäiriöt) tai neurologisten oireiden nopeutuneesta pahenemisesta.
- Potilaan on suositeltavaa ottaa vesirokkovirusrokotus 1 kuukausi ennen Zeposia-hoidon aloittamista, mikäli potilaalla ei ole rokotesuojaa ja hän haluaa suojautua virukselta.
- Infektion merkit ja oireet, joista on ilmoitettava välittömästi lääkkeen määränneelle lääkärielle Zeposia-hoidon aikana ja vielä 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.
- Kaikista näön heikkenemiseen liittyvistä oireista on ilmoitettava välittömästi lääkkeen määränneelle lääkärielle Zeposia-hoidon aikana ja vielä 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.
- Raskaana olevat naiset ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, eivät saa käyttää Zeposia-valmistetta. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi:
  - on saatava tietoa sikiöön kohdistuvista vakavista riskeistä.
  - on saatava negatiivinen tulos raskaustestistä ennen Zeposia-hoidon aloittamista. Testi on toistettava asianmukaisin väliajoin.
  - on saatava tieto siitä, että Zeposia-hoidon aikana ja vähintään 3 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen on käytettävä tehokasta ehkäisyä
  - on saatava tieto siitä, että sairauden uudelleenaktivoituminen on mahdollista, jos Zeposia-hoito lopetetaan raskauden vuoksi tai koska potilas yrittää tulla raskaaksi
  - on ilmoitettava lääkkeen määränneelle lääkärielle välittömästi, jos he ovat tulleet raskaaksi (tarkoituksella tai vahingossa) Zeposia-hoidon aikana tai 3 kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta. Potilaille tulee tarjota ultraäänitutkimuksia tarvittaessa.
- Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen hoidon aloittamista. Maksan toimintaa on seurattava Zeposia-hoidon aikana kuukausina 1, 3, 6, 9 ja 12 sekä siitä eteenpäin säännöllisin väliajoin.
- Verenpaine on mitattava säännöllisesti Zeposia-hoidon aikana.
- Zeposia saattaa suurentaa ihosyövän riskiä. Potilaiden on rajoitettava altistumistaan auringonvalolle ja UV-säteille (ultraviolettisäteille) suojaavilla vaatteilla ja käyttämällä säännöllisesti aurinkovoidetta (jossa on korkea suojakerroin).

### **Raskautta koskeva potilaan muistutuskortti**

Raskautta koskevassa potilaan muistutuskortissa (naisille, jotka voivat tulla raskaaksi) on oltava seuraavat avainviestit:

- Raskaana olevat naiset ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, eivät saa käyttää Zeposia-valmistetta.
- Lääkäri antaa ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen neuvontaa Zeposia-valmisteen teratogeenisestä riskistä ja vaadittavista toimista tämän riskin minimoimiseksi.
- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Zeposia-hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.
- Ennen hoidon aloittamista on tehtävä raskaustesti, ja lääkkeen määränneen lääkärin on vahvistettava, että testin tulos on negatiivinen. Testi on toistettava asianmukaisin väliajoin.
- Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, otsanimodihoido on lopetettava. Lääketieteellistä neuvontaa on annettava Zeposia-hoitoon liittyvien, sikiöön kohdistuvien haitallisten vaikutusten riskistä, ja potilaalle on tehtävä ultraäänitutkimuksia.
- Zeposia-hoito on lopetettava 3 kuukautta ennen kuin potilas yrittää tulla raskaaksi.
- Sairauden uudelleenaktivoituminen on mahdollista, jos Zeposia-hoito lopetetaan raskauden vuoksi tai koska potilas yrittää tulla raskaaksi.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **1 viikon hoidon sisältävä aloituspakkaus**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zeposia 0,23 mg kovat kapselit  
Zeposia 0,46 mg kovat kapselit  
otsanimodi

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi 0,23 mg:n kova kapseli sisältää 0,23 mg otsanimodia (hydrokloridina).  
Yksi 0,46 mg:n kova kapseli sisältää 0,46 mg otsanimodia (hydrokloridina).

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Hoidon aloituspakkaus  
Yhden viikon hoito-ohjelmaan tarvittava yksi 7 kovan kapselin pakkaus sisältää:  
4 kovaa kapselia, joissa on 0,23 mg  
3 kovaa kapselia, joissa on 0,46 mg

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.  
Viikko 1  
Päivä 1 – päivä 7  
Katso päivittäisen annoksen koko taitettavasta kotelosta

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

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

#### **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25°C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1442/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Zeposia 0,23 mg  
Zeposia 0,46 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**Läpipainopakkaus hoidon aloituspakkausta varten**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zeposia 0,23 mg kovat kapselit  
Zeposia 0,46 mg kovat kapselit  
otsanimodi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Bristol-Myers Squibb

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeposia 0,92 mg kovat kapselit  
otsanimodi

### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,92 mg:n kova kapseli sisältää 0,92 mg otsanimodia (hydrokloridina).

### 3. LUETTELO APUAINEISTA

### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kovaa kapselia  
98 kovaa kapselia

### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

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

### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

### 8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

### 9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1442/002 (28 kovan kapselin pakkaus)  
EU/1/20/1442/003 (98 kovan kapselin pakkaus)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Zeposia 0,92 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zeposia 0,92 mg kovat kapselit  
otsanimodi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Bristol-Myers Squibb

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

**Zeposia 0,23 mg kovat kapselit**

**Zeposia 0,46 mg kovat kapselit**

**Zeposia 0,92 mg kovat kapselit**

otsanimodi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Zeposia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zeposia-valmistetta
3. Miten Zeposia-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zeposia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Zeposia on ja mihin sitä käytetään**

#### **Mitä Zeposia on**

Zeposia sisältää vaikuttavana aineena otsanimodia, joka kuuluu elimistössä vapaasti kiertävien valkosolujen (lymfosyyttien) määrää vähentävien lääkkeiden ryhmään.

#### **Mihin Zeposia-valmistetta käytetään**

Zeposia-valmiste on tarkoitettu aaltomaisesti etenevää MS-tautia (relapsoiva-remittoiva MS eli RRMS) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, kun tauti on aktiivinen.

#### **Mitä multippeliskleroosi on?**

- Multippeliskleroosi (MS-tauti) on sairaus, jossa immuunijärjestelmä (elimistön puolustusjärjestelmä, kuten valkosolut) hyökkää erehdyksessä aivojen ja selkäytimen hermoja ympäröivää suojakerrosta vastaan. Tämän vuoksi hermot eivät pysty toimimaan kunnolla, ja seurauksena voi olla erilaisia oireita, kuten tunnottomuutta, kävelyvaikeuksia sekä näkö- ja tasapaino-ongelmia.
- Aaltomaisesti etenevässä multippeliskleroosissa hermosoluihin kohdistuvien hyökkäysten välillä on paranemisvaiheita. Paranemisvaiheiden aikana oireet saattavat kadota, mutta jotkin ongelmista jatkuvat.

#### **Miten Zeposia toimii**

Zeposia auttaa suojaamaan hermoja hyökkäyksiltä estämällä lymfosyyttien pääsyä aivoihin ja selkärankaan, jossa ne voisivat aiheuttaa tulehduksen ja vaurioittaa hermojen suojakerrosta.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zeposia-valmistetta

### Älä ota Zeposia-valmistetta

- jos olet allerginen otsanimodille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos terveydenhuollon ammattilainen on sanonut, että immuunijärjestelmäsi on vahvasti heikentynyt
- jos sinulla on ollut viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana sydänkohtaus, rasitusrintakipua, aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) taikka tietyn tyyppinen vaikea sydämen vajaatoiminta
- jos sinulla on tietyn tyyppinen epäsäännöllinen tai poikkeava syke (rytmihäiriö) – lääkäri tutkii sydämesi ennen hoidon aloittamista
- jos sinulla on vaikea infektio, kuten hepatiitti tai tuberkuloosi
- jos sinulla on syöpä
- jos sinulla on vaikea maksavika
- jos olet raskaana, tai jos voit tulla raskaaksi etkä käytä tehokasta ehkäisyä.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Zeposia-valmistetta, jos

- sinulla on alhainen sydämen syke tai otat taikka olet äskettäin ottanut sydämen sykettä laskevia lääkkeitä (kuten beetasalpaajia tai kalsiuminestäjiä)
- sinulla on hoitamattomia vaikeita hengitysvaikeuksia nukkuessasi (vaikea uniapnea)
- sinulla on maksavika
- sinulla on jokin infektio
- veressäsi on alentunut määrä lymfosyyteiksi kutsuttuja tietyn tyyppisiä valkosoluja
- sinulla ei ole koskaan ollut vesirokkoa tai et ole varma, onko sinulla ollut vesirokkoa
- olet äskettäin saanut tai olet aikeissa hankkia jonkin rokotuksen
- huomaat tai joku toinen huomaa, että MS-tautisi oireet pahenevat tai saat uusia tai tuntemattomia oireita. Ne voivat johtua harvinaisesta aivojen infektiosta, jota kutsutaan progressiiviseksi multifokaaliseksi leukoenkefalopatiaksi (PML)
- sinulla on joskus ollut näkövaikeuksia tai muita oireita, jotka johtuvat nesteen kertymisestä verkkokalvon keskiosaan eli makulaan (makulan turvotus)
- sinulla on silmätulehdus (uveiitti)
- sinulla on diabetes (joka voi aiheuttaa silmäongelmia)
- sinulla on vaikea keuhkosairaus (keuhkofibroosi tai keuhkohtaumatauti).

Ennen kuin aloitat Zeposia-valmisteen ottamisen, lääkäri tutkii sydämesi ottamalla sydänfilmin (EKG).

Jos sinulla on tiettyjä sydänvikoja, lääkäri seuraa tilaasi vähintään ensimmäisten 6 tunnin ajan ensimmäisen annoksen ottamisesta.

Koska Zeposia saattaa aiheuttaa verenpaineen nousua, lääkäri saattaa haluta tarkistaa verenpaineesi säännöllisin väliajoin.

Kun otat Zeposia-valmistetta (ja enintään 3 kuukauden ajan siitä, kun lopetat valmisteen ottamisen), saatat saada helpommin infektioita. Jos sinulla on jo ennestään jokin infektio, se saattaa pahentua. Kerro lääkärille, jos saat jonkin infektion.

Koska Zeposia saattaa suurentaa ihosyövän riskiä, sinun on rajoitettava altistumistasi auringonvalolle ja UV-säteille (ultraviolettisäteille) suojaavilla vaatteilla ja käyttämällä säännöllisesti aurinkovoidetta (jossa on korkea suojakerroin).

Jos sinulle tulee Zeposia-hoidon aikana kova päänsärky, tunnet olosi sekavaksi tai saat kouristuskohtauksia ja näkösi heikkenee, kerro siitä heti lääkärille. Oireet saattavat johtua tilasta, jota kutsutaan nimellä posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES).

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Zeposia-valmisteen käyttäminen raskausaikana voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Ennen Zeposia-hoidon aloittamista lääkäri selittää riskit sinulle ja pyytää sinua tekemään raskaustestin, jolla varmistetaan, ettet ole raskaana. Saat lääkäriltä kortin, jossa kerrotaan, miksi et saa tulla raskaaksi Zeposia-hoidon aikana. Siinä kerrotaan myös, mitä sinun on tehtävä välttääksesi raskaaksi tulemisen Zeposia-hoidon aikana. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta ”Raskaus ja imetys”).

Jos mikä tahansa edellä mainituista seikoista koskee sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Zeposia-valmistetta.

### **MS-taudin paheneminen Zeposia-hoidon lopettamisen jälkeen**

Kerro välittömästi lääkärille, jos MS-tautisi mielestäsi pahenee sen jälkeen, kun Zeposia-hoito on lopetettu (ks. ”Jos lopetat Zeposia-valmisteen oton” kohdassa 3).

### **Lapset ja nuoret**

Älä anna tätä lääkettä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska Zeposia-valmistetta ei ole tutkittu lasten ja nuorten hoidossa.

### **Muut lääkevalmisteet ja Zeposia**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Zeposia voi vaikuttaa siihen, miten jotkin muut lääkkeet toimivat. Lisäksi jotkin muut lääkkeet voivat vaikuttaa siihen, miten Zeposia toimii.

Kerro ennen Zeposia-valmisteen ottamista lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos otat tai olet äskettäin ottanut seuraavia lääkkeitä:

- immuunivastetta heikentäviä tai muuntavia lääkkeitä (esim. siklosporiini ja eltrombopagi), mukaan lukien muut MS-taudin hoidossa käytettävät lääkkeet, kuten alemtutumabi, beetainterferoni, dimetyylifumaraatti, glatirameeriasetaatti, mitoksantroni, natalitsumabi tai teriflunomidi
- gemfibrotsiilia, jota käytetään veren rasva-arvojen tai kolesteroliarvon alentamiseen
- klopidogreeliä, jota käytetään veritulppien ehkäisyyn
- rifampisiinia, joka on tuberkuloosin ja muiden vakavien infektioiden hoitoon käytettävä antibiootti
- monoamiinioksidaasin estäjiksi kutsuttuja lääkkeitä, joita käytetään masennuksen hoitoon (esim. fenelstiini) tai Parkinsonin taudin hoitoon (esim. selegiliini)
- sydämen sykettä laskevia lääkkeitä (kuten beetasalpaajia tai kalsiuminestäjiä)
- tietyn tyyppisiä rokotteita. Eläviä, heikennettyjä rokotteita tulee välttää hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### Raskaus

Älä käytä Zeposia-valmistetta, jos olet raskaana, yrität tulla raskaaksi tai jos voit tulla raskaaksi etkä käytä tehokasta ehkäisyä. Zeposia-valmisteen käyttäminen raskausaikana voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Jos voit tulla raskaaksi, lääkäri kertoo sinulle tästä riskistä ennen Zeposia-hoidon aloittamista ja pyytää sinua tekemään raskaustestin, jolla varmistetaan, ettet ole raskaana. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Zeposia-hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Kysy lääkäriltä luotettavista ehkäisymenetelmistä.

Lääkäri antaa sinulle kortin, jossa selitetään, miksi sinun ei pidä tulla raskaaksi Zeposia-valmisteen ottamisen aikana.

Jos tulet raskaaksi Zeposia-hoidon aikana, kerro siitä välittömästi lääkärille. Lääkäri keskeyttää hoidon (ks. ”Jos lopetat Zeposia-valmisteen oton” kohdassa 3). Sinulle järjestetään erityistä seurantaa ennen lapsen syntymää.

### Imetys

Et saa imettää Zeposia-hoidon aikana. Zeposia voi kulkeutua rintamaitoon ja aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia lapselle.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Zeposia-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## **3. Miten Zeposia-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Kuinka paljon lääkettä otetaan**

Kun aloitat Zeposia-valmisteen ottamisen, hoito on aloitettava pienellä annoksella, jota vähitellen suurennetaan. Näin vähennetään mahdollisia sydämen sykettä hidastavia vaikutuksia.

- Saat hoidon aloituspakkauksen, jonka avulla voit aloittaa hoidon edellä mainitusti. Pakkaus sisältää:
  - 4 vaaleanharmaata kapselia, jotka sisältävät 0,23 mg otsanimodia. Sinun tulee ottaa yksi tällainen kapseli hoitopäivinä 1–4.
  - 3 vaaleanharmaata ja oranssia kapselia, jotka sisältävät 0,46 mg otsanimodia. Sinun tulee ottaa yksi tällainen kapseli hoitopäivinä 5, 6 ja 7.
- Käytettyäsi aloituspakkauksen loppuun, eli hoitopäivänä 8, siirryt ylläpitopakkaukseen, jonka sisältämät oranssit kapselit sisältävät suositellun annoksen 0,92 mg otsanimodia. Jatkat hoitoa ottamalla säännöllisesti yhden 0,92 mg kapselin päivässä.

### **Miten Zeposia-valmistetta otetaan**

- Zeposia otetaan suun kautta.
- Niele kapselit kokonaisina.
- Voit ottaa kapselin ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

### **Jos otat enemmän Zeposia-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat enemmän Zeposia-valmistetta kuin sinun pitäisi, kerro siitä lääkärille tai mene heti sairaalaan. Ota lääkepakkaus ja tämä seloste mukaasi.

### **Jos unohtat ottaa Zeposia-valmistetta**

- Jos unohtat Zeposia-annoksen, ota se heti muistaessasi. Jos annos kuitenkin unohtuu koko päiväksi, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos normaaliin aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.
- Jos unohtat ottaa yhden tai useamman annoksen ensimmäisten 14 päivän aikana Zeposia-hoidon aloittamisesta, keskustele lääkärin kanssa, miten voit aloittaa hoidon uudelleen.

### **Jos lopetat Zeposia-valmisteen oton**

- Älä lopeta Zeposia-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.
  - Keskustele lääkärin kanssa, miten voit aloittaa hoidon uudelleen, jos olet keskeyttänyt Zeposia-valmisteen ottamisen
    - yhden tai useamman vuorokauden ajaksi hoidon ensimmäisten 14 päivän aikana.
    - yli 7 peräkkäisen vuorokauden ajaksi, kun hoidossa on meneillään päivät 15–28.
    - yli 14 peräkkäisen vuorokauden ajaksi, kun hoitoa on jatkunut yli 28 päivää.

Sinun on aloitettava uudelleen hoidon aloituspakkauksella.

Elimistöissäsi on Zeposia-valmistetta jopa 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Lymfosyyttiarvosasi voi myös pysyä alhaisena tänä aikana, ja tässä pakkausselosteessa kuvattuja haittavaikutuksia voi esiintyä (ks. ”*Mahdolliset haittavaikutukset*” kohdassa 4).

Kerro välittömästi lääkärille, jos MS-tautisi mielestäsi pahenee sen jälkeen, kun Zeposia-hoito on lopetettu.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

##### Vakavat haittavaikutukset

Kerro heti lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos havaitset minkä tahansa seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- **Yleinen:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä
  - matala syke
  - virtsatieinfektio
  - kohonnut verenpaine.
- **Melko harvinainen:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta
  - allerginen reaktio – oireisiin saattaa lukeutua ihottuma.

##### Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos havaitset minkä tahansa seuraavista haittavaikutuksista:

- **Hyvin yleinen:** voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä
  - virusten aiheuttamat infektiot nenässä tai sieraimissa, nenäontelossa, suussa, kurkussa (nielussa) tai kurkunpäässä (larynks)
  - lymfosyyteiksi kutsuttujen tietätyyppisten valkosolujen alentuneet määrät veressä.
- **Yleinen:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä
  - tulehdus kurkussa (faryngiitti)
  - hengitystieinfektio (keuhkoinfektion merkki)
  - verenpaineen lasku
  - kohonnut maksaentsyymiarvot verikokeissa (maksaongelmien merkki) tai ihon, limakalvojen tai silmänvalkuaisten keltaisuus
  - keuhkojen poikkeavuudet, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta.
- **Melko harvinainen:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta
  - yöruusu
  - näön sumentuminen (makulan turvotus).

##### Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Zeposia-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 25°C.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vaurioitunut tai siihen on kajottu.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Zeposia sisältää

- Vaikuttava aine on otsanimodi.
  - *Zeposia 0,23 mg kovat kapselit*  
Yksi kova kapseli sisältää 0,23 mg otsanimodia (hydrokloridina).
  - *Zeposia 0,46 mg kovat kapselit*  
Yksi kova kapseli sisältää 0,46 mg otsanimodia (hydrokloridina).
  - *Zeposia 0,92 mg kovat kapselit*  
Yksi kova kapseli sisältää 0,92 mg otsanimodia (hydrokloridina).
- Muut aineet ovat
  - *Kapselin sisältö:*  
mikrokiteinen selluloosa, kolloidinen vedetön piidioksidi, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti.
  - *Kapselin kuori:*
    - 0,23 mg:n kapselissa on liivatetta, titaanidioksidi (E171), keltaista rautaoksidiä (E172), mustaa rautaoksidiä (E172) ja punaista rautaoksidiä (E172).
    - 0,46 mg:n kapselissa on liivatetta, titaanidioksidiä (E171), keltaista rautaoksidiä (E172), mustaa rautaoksidiä (E172) ja punaista rautaoksidiä (E172).
    - 0,92 mg:n kapselissa on liivatetta, titaanidioksidiä (E171), keltaista rautaoksidiä (E172) ja punaista rautaoksidiä (E172).
  - *Painomuste:* musta rautaoksidi (E172), sellakka (E904), propeeniglykoli (E1520), väkevä ammoniakkiliuos (E527), kaliumhydroksidi (E525)

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Zeposia 0,23 mg on 14,3 mm pitkä kova kapseli, jonka ylä- ja alaosat ovat vaaleanharmaita ja läpinäkymättömiä ja jonka yläosaan on painettu mustalla painomusteella ”OZA” ja alaosaan ”0.23 mg”.
- Zeposia 0,46 mg on 14,3 mm pitkä läpinäkymätön kova kapseli, jonka yläosa on oranssin värinen ja alaosa vaaleanharmaa, ja jonka yläosaan on painettu mustalla painomusteella ”OZA” ja alaosaan ”0.46 mg”.
- Zeposia 0,92 mg on 14,3 mm pitkä kova kapseli, jonka ylä- ja alaosat ovat oranssin värisiä ja läpinäkymättömiä ja jonka yläosaan on painettu mustalla painomusteella ”OZA” ja alaosaan ”0.92 mg”.

### Pakkauskoot

- Hoidon aloituspakkaus on taitettava kotelo, joka sisältää 7 kovaa kapselia: 4 kappaletta 0,23 mg:n kovia kapseleita ja 3 kappaletta 0,46 mg:n kovia kapseleita.
- Ylläpitopakkaus sisältää 28 kappaletta 0,92 mg:n kovia kapseleita tai 98 kappaletta 0,92 mg:n kovia kapseleita

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.



**Myyntiluvan haltija**

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

**Valmistaja**

Celgene Distribution B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Alankomaat

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi****Muut tiedonlähteet**

Tarkat, ajantasaiset tiedot tästä lääkevalmisteesta voit nähdä lukemalla ulkopakkauksen QR-koodin älypuhelimien avulla. Samat tiedot ovat saatavilla myös osoitteesta [www.zeposia-eu-pil.com](http://www.zeposia-eu-pil.com)

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.