

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

### 1. NAZIV LIJEKA

Zeposia 0,23 mg tvrde kapsule

Zeposia 0,46 mg tvrde kapsule

Zeposia 0,92 mg tvrde kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zeposia 0,23 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 0,23 mg ozanimoda u obliku ozanimodklorida.

Zeposia 0,46 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 0,46 mg ozanimoda u obliku ozanimodklorida.

Zeposia 0,92 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 0,92 mg ozanimoda u obliku ozanimodklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Zeposia 0,23 mg tvrde kapsule

Svijetlo siva neprozirna tvrda kapsula, 14,3 mm, s otisnutom crnom oznakom „OZA“ na kapici i „0.23 mg“ na tijelu.

Zeposia 0,46 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula svijetlo sivog neprozirnog tijela i narančaste neprozirne kapice, 14,3 mm, s otisnutom crnom oznakom „OZA“ na kapici i „0.46 mg“ na tijelu.

Zeposia 0,92 mg tvrde kapsule

Narančasta neprozirna tvrda kapsula, 14,3 mm, s otisnutom crnom oznakom „OZA“ na kapici i „0.92 mg“ na tijelu.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Multipla skleroza

Lijek Zeposia indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (RRMS) u kojih je bolest definirana kao aktivna na temelju kliničkih ili slikovnih pretraga.

#### Ulcerozni kolitis

Lijek Zeposia indiciran je za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika koji su na liječenje konvencionalnom terapijom ili biološkim lijekom imali neadekvatan odgovor, izgubili odgovor ili to liječenje nisu podnosili.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju multiple skleroze (MS) ili ulceroznog kolitisa (UK).

#### Doziranje

Preporučena doza je 0,92 mg ozanimoda jednom dnevno.

Početnu dozu ozanimoda potrebno je povećavati od 1. do 7. dana, kako je prikazano u tablici 1 u nastavku. Nakon 7-dnevnog povećavanja doze, 8. dana počinje primjena doze od 0,92 mg jednom dnevno.

**Tablica 1: Režim povećanja doze**

Od 1. do 4. dana	0,23 mg jednom dnevno
Od 5. do 7. dana	0,46 mg jednom dnevno
Od 8. dana nadalje	0,92 mg jednom dnevno

#### *Ponovno uvođenje terapije nakon prekida liječenja*

Preporučuje se režim povećanja doze jednak onome opisanom u Tablica 1 kada je liječenje prekinuto:

- 1 dan ili dulje tijekom prvih 14 dana liječenja
- dulje od 7 uzastopnih dana između 15. i 28. dana liječenja
- dulje od 14 uzastopnih dana nakon 28. dana liječenja.

Ako prekid liječenja traje kraće nego što je navedeno iznad, liječenje treba nastaviti sljedećom dozom prema planu.

#### Posebne populacije

##### *Odrasli u dobi iznad 55 godina i starija populacija*

Dostupni su ograničeni podaci za bolesnike s RRMS-om u dobi > 55 godina i bolesnike s UK-om u dobi  $\geq$  65 godina. U bolesnika starijih od 55 godina nije potrebna prilagodba doze. U bolesnika s MS-om starijih od 55 godina i u bolesnika s UK-om starijih od 65 godina potreban je oprez imajući u vidu ograničene dostupne podatke i mogućnost povećanog rizika za nuspojave u toj populaciji, osobito pri dugotrajnom liječenju (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom nije potrebna prilagodba doze.

### *Oštećenje jetrene funkcije*

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije nije potrebna prilagodba doze (Child-Pugh stadij A i B).

Ozanimod nije procijenjen u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Stoga se bolesnike s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) ne smije liječiti ozanimodom (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Zeposia u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Peroralna primjena.

Kapsule se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Stanje imunodeficijencije (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici koji su u posljednjih 6 mjeseci imali infarkt miokarda, nestabilnu anginu, moždani udar, prolazni ishemijski napadaj (TIA), dekompenzirano zatajivanje srca koje je zahtijevalo hospitalizaciju ili zatajivanje srca III./IV. stupnja prema klasifikaciji Njujorškog udruženja za srce (engl. *New York Heart Association*, NYHA).
- Bolesnici s prethodnim ili prisutnim atrioventrikularnim (AV) blokom drugog stupnja tip II ili AV blokom trećeg stupnja ili sindromom bolesnog sinusnog čvora, osim ako bolesnik ima funkcionalan srčani elektrostimulator (engl. *pacemaker*).
- Teške aktivne infekcije, aktivne kronične infekcije kao što su hepatitis i tuberkuloza (vidjeti dio 4.4).
- Aktivne zloćudne bolesti.
- Teško oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C).
- Tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju učinkovitu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Bradiaritmija

#### *Početak terapije ozanimodom*

Prije početka terapije ozanimodom potrebno je snimiti elektrokardiogram (EKG) kod svih bolesnika kako bi se ustanovilo je li prisutna neka srčana abnormalnost. U bolesnika s otprije prisutnim određenim bolestima preporučuje se praćenje nakon primjene prve doze (vidjeti ispod).

Početak terapije ozanimodom može rezultirati prolaznim smanjenjem srčane frekvencije (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1) pa je stoga potrebno slijediti početni režim povećanja doze kako bi se 8. dana dosegla doza održavanja (0,92 mg) (vidjeti dio 4.2).

Nakon početne doze ozanimoda od 0,23 mg, smanjenje srčane frekvencije počelo je u 4. satu s najvećom srednjom vrijednošću smanjenja u 5. satu i vraćanjem prema početnoj vrijednosti u 6. satu. Tijekom daljnjeg povećanja doze nije bilo klinički važnih smanjenja srčane frekvencije. Srčana frekvencija ispod 40 otkucaja u minuti nije bila opažena. Ako je potrebno, smanjenje srčane frekvencije inducirano ozanimodom može se poništiti parenteralnim dozama atropina ili izoprenalina.

Potreban je oprez kada se liječenje ozanimodom započinje u bolesnika koji su na terapiji beta-blokatorom ili blokatorom kalcijevih kanala (npr. diltiazemom i verapamilom) zbog mogućih aditivnih učinaka na smanjenje srčane frekvencije. Terapiju beta-blokatorima i blokatorima kalcijevih kanala može se započeti u bolesnika koji primaju stabilne doze ozanimoda.

Istodobna primjena ozanimoda u bolesnika koji su na terapiji beta-blokatorima u kombinaciji s blokatorima kalcijevih kanala nije ispitana (vidjeti dio 4.5).

#### *Praćenje nakon primjene prve doze u bolesnika s određenim prethodnim srčanim bolestima*

Zbog rizika od prolaznog smanjenja srčane frekvencije kod uvođenja ozanimoda, tj. primjene prve doze, preporučuje se tijekom 6 sati pratiti moguću pojavu znakova i simptoma simptomatske bradikardije u bolesnika u kojih je srčana frekvencija u mirovanju < 55 otkucaja/min, s AV blokom drugog stupnja [Mobitz tip I] ili infarktom miokarda ili zatajivanjem srca u anamnezi (vidjeti dio 4.3).

Tijekom tih 6 sati bolesnike je potrebno pratiti uz mjerenje pulsa i krvnog tlaka svakoga sata. Prije i na kraju toga 6-satnog razdoblja preporučuje se snimiti EKG.

Dodatno praćenje preporučuje se u bolesnika u kojih je u 6. satu od primjene doze:

- srčana frekvencija manja od 45 otkucaja/min
- srčana frekvencija najniža nakon primjene doze, što može upućivati na to da još nije došlo do maksimalnog smanjenja srčane frekvencije
- EKG-om dokazan novonastali AV blok drugog ili višeg stupnja u 6. satu nakon primjene doze
- QTc interval  $\geq$  500 ms.

U tim je slučajevima potrebno započeti odgovarajuće liječenje i nastaviti promatranje dok se simptomi ne povuku / nalazi pretraga ne poboljšaju. Ako je potrebno medicinsko liječenje, praćenje valja nastaviti i tijekom noći, a 6-satno praćenje treba ponoviti nakon druge doze ozanimoda.

*Prije početka terapije ozanimodom u sljedećih bolesnika potrebno je zatražiti savjet kardiologa kako bi se donijela odluka može li se sigurno započeti primjena ozanimoda i odredila najprikladnija strategija praćenja:*

- bolesnici sa srčanim udarom, cerebrovaskularnom bolešću, nekontroliranom hipertenzijom ili teškom neliječenom apnejom u snu, rekurentnom sinkopom ili simptomatskom bradikardijom u anamnezi
- bolesnici s prethodnim značajnim produljenjem QT intervala (QTc dulji od 500 ms) ili drugim rizicima za produljenje QT intervala i bolesnici na terapiji drugim lijekovima koji mogu pojačati bradikardiju, osim beta-blokatora i blokatora kalcijevih kanala
- bolesnici na terapiji antiaritmicima I.a skupine (npr. kinidin, dizopiramid) ili III. skupine (npr. amiodaron, sotalol), koji su bili povezani sa slučajevima *torsades de pointes* među bolesnicima s bradikardijom, nisu bili uključeni u ispitivanja s ozanimodom.

#### Jetrena funkcija

U bolesnika koji uzimaju ozanimod može doći do povišenja vrijednosti aminotransferaza (vidjeti dio 4.8). Prije početka terapije ozanimodom potrebno je imati dostupne vrijednosti transaminaza i bilirubina novijeg datuma (tj. unutar posljednjih 6 mjeseci). U odsutnosti kliničkih simptoma, razine jetrenih transaminaza i bilirubina treba pratiti u 1., 3., 6., 9. i 12. mjesecu liječenja i periodički nakon toga. Ako se vrijednosti jetrenih transaminaza povećaju 5 puta iznad gornje granice normale (GGN), potrebno je uvesti učestalije praćenje. Ako se potvrdi da su vrijednosti jetrenih transaminaza iznad 5 puta GGN-a, liječenje ozanimodom treba prekinuti i nastaviti tek kada se vrijednosti jetrenih transaminaza normaliziraju.

U bolesnika koji razviju simptome koji upućuju na jetrenu disfunkciju, kao što su neobjašnjiva mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, umor, anoreksija ili žutica i/ili tamna boja mokraće, potrebno je provjeriti jetrene enzime i prekinuti primjenu ozanimoda ako se potvrdi značajno oštećenje jetrene funkcije. Nastavak terapije ovisit će o tome je li ustanovljen neki drugi uzrok oštećenja jetrene funkcije i o koristi koju za bolesnika ima nastavak terapije naspram rizika od ponovne pojave jetrene disfunkcije.

Bolesnici s postojećom bolesti jetre mogu biti pod povećanim rizikom od razvoja povišenih jetrenih enzima kada uzimaju ozanimod (vidjeti dio 4.2).

Ozanimod nije ispitivan u bolesnika s teškim postojećim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) pa se ozanimod ne smije primjenjivati u tih bolesnika (vidjeti dio 4.3).

#### Imunosupresivni učinci

Ozanimod ima imunosupresivni učinak koji u bolesnika stvara predispoziciju za rizik od infekcije, uključujući oportunističke infekcije, i može povećati rizik od razvoja zloćudnih bolesti uključujući i kožne. Liječnici moraju pažljivo pratiti bolesnike, a osobito one s istodobnim bolestima ili poznatim čimbenicima kao što je prethodna imunosupresivna terapija. Ako se sumnja na taj rizik, liječnik treba razmotriti prekid liječenja od slučaja do slučaja (vidjeti dio 4.3).

### Infekcije

Ozanimod uzrokuje smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi sa srednjom vrijednošću od približno 45% u odnosu na početne vrijednosti zbog reverzibilnog zadržavanja limfocita u tkivima limfnog sustava. Stoga ozanimod može povećati osjetljivost na infekcije (vidjeti dio 4.8).

Prije nego što se započne liječenje ozanimodom potrebno je imati kompletnu krvnu sliku, uključujući broj limfocita, novijeg datuma (tj. unutar 6 mjeseci ili nakon prekida prethodne terapije za liječenje MS-a ili UK-a).

Tijekom liječenja preporučuju se i periodične provjere kompletne krvne slike. Ako se potvrdi da je apsolutni broj limfocita  $< 0,2 \times 10^9/l$ , terapiju ozanimodom trebalo bi prekinuti sve dok se ne postigne razina  $> 0,5 \times 10^9/l$ , kada se može razmotriti nastavak liječenja ozanimodom.

U bolesnika s bilo kakvom aktivnom infekcijom, početak primjene ozanimoda treba odgoditi dok se infekcija ne izliječi.

Bolesnike treba uputiti da žurno prijave svom liječniku simptome infekcije. U bolesnika sa simptomima infekcije tijekom liječenja treba provesti učinkovitu dijagnostičku obradu i terapiju. Ako bolesnik razvije ozbiljnu infekciju, potrebno je razmotriti prekid liječenja ozanimodom.

Budući da nakon prekida liječenja eliminacija ozanimoda može trajati do 3 mjeseca, bolesnike je potrebno neprekidno pratiti cijelo to razdoblje zbog moguće pojave infekcija.

### Prethodne i istodobne terapije antineoplastičnim, nekortikosteroidnim imunosupresivnim ili imunomodulacijskim lijekovima

U kliničkim ispitivanjima MS-a i UK-a, bolesnici koji su primali ozanimod nisu istodobno mogli primiti terapije antineoplastičnim, ne-kortikosteroidnim imunosupresivnim (npr. azatioprin i 6-merkaptopurin u slučaju UK-a) ili imunomodulacijskim lijekovima koji se koriste za liječenje MS-a i UK-a. Smatralo se da bi istodobna primjena ozanimoda s nekom od tih terapija povećala rizik od imunosupresije i treba ju izbjegavati. U kliničkim ispitivanjima UK-a istodobna primjena kortikosteroida bila je dopuštena i čini se da nije utjecala na sigurnost ili djelotvornost ozanimoda, međutim, dugoročni podaci o istodobnoj primjeni ozanimoda i kortikosteroida još su uvijek ograničeni. Kada se prelazi s imunosupresivnih lijekova na ozanimod, potrebno je uzeti u obzir poluvijek i način djelovanja kako bi se izbjegao aditivni učinak na imunostni sustav, a istodobno minimizirao rizik od reaktivacije bolesti.

S primjenom ozanimoda može se u pravilu započeti odmah nakon prestanka primjene interferona (IFN).

### Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

PML je oportunistička virusna infekcija mozga prouzročena John Cunninghamovim virusom (JCV) koja se tipično pojavljuje u imunokompromitiranih bolesnika i može dovesti do smrti ili teške onesposobljenosti.

PML je zabilježen u bolesnika liječenih modulatorima receptora SIP, uključujući ozanimod i druge terapije za liječenje MS-a i UK-a. Infekcija JCV-om koja za posljedicu ima PML povezana je s nekim čimbenicima rizika (npr. politerapija imunosupresivima, teško imunokompromitirani bolesnici). S PML-om su povezani različiti tipični simptomi, napreduju danima do tjednima i uključuju progresivnu slabost jedne strane tijela ili nespretnost udova, smetnje vida i promjene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji što dovodi do konfuzije i promjene osobnosti.

Liječnici trebaju paziti na moguću pojavu kliničkih simptoma ili nalaza magnetske rezonancije koji možda upućuju na PML. Na nalazima magnetske rezonancije bolest se može pokazati i prije pojave kliničkih znakova ili simptoma. Ako se sumnja na PML, terapiju ozanimodom treba obustaviti sve dok se PML ne isključi. Ako se PML potvrdi, terapiju ozanimodom treba prekinuti.

## Cijepljenja

Nisu dostupni klinički podaci o djelotvornosti i sigurnosti cijepljenja u bolesnika koji uzimaju ozanimod. Primjenu živih atenuiranih cjepiva treba izbjegavati tijekom liječenja ozanimodom i još 3 mjeseca nakon toga.

Ako je potrebna imunizacija živim atenuiranim cjepivom, treba je provesti najmanje 1 mjesec prije početka liječenja ozanimodom. U bolesnika bez dokumentirane imunosti na virus *varicella zoster* (VZV) preporučuje se provesti cijepljenje protiv VZV-a prije početka liječenja ozanimodom.

## Neoplazme kože

Polovica neoplazmi zabilježenih uz primjenu ozanimoda u kontroliranim ispitivanjima MS-a faze 3 bili su nemelanomski karcinomi kože, od kojih je karcinom bazalnih stanica bio najčešća kožna neoplazma i zabilježen je u sličnim stopama incidencije u skupini koja je primala ozanimod kombinirano (0,2%, 3 bolesnika) i onoj koja je primala IFN  $\beta$ -1a (0,1%, 1 bolesnik).

U bolesnika liječenih ozanimodom u kontroliranim kliničkim ispitivanjima UK-a, jedan je bolesnik (0,2%) imao planocelularni karcinom kože u razdoblju indukcijskog liječenja, a jedan bolesnik (0,4%) karcinom bazalnih stanica u razdoblju terapije održavanja. U bolesnika koji su primali placebo nije zabilježen nijedan slučaj.

Zbog mogućeg rizika od razvoja zloćudnih kožnih tvorbi, bolesnike liječene ozanimodom treba upozoriti da se ne izlažu sunčevu svjetlu bez zaštite. Ti bolesnici ne smiju istodobno primati fototerapiju UVB zračenjem ili fotokemoterapiju PUVA.

## Makularni edem

Makularni edem s vizualnim simptomima ili bez njih opažen je uz primjenu ozanimoda (vidjeti dio 4.8) u bolesnika s postojećim čimbenicima rizika ili komorbidnim stanjima.

Bolesnici s anamnezom uveitisa ili šećernom bolešću ili osnovnom/postojećom retinalnom bolešću pod povećanim su rizikom od makularnog edema (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se da se u bolesnika sa šećernom bolešću, uveitisom ili anamnezom retinalne bolesti provede oftalmološka procjena prije početka liječenja ozanimodom, a zatim nastavi praćenje s procjenom bolesnika tijekom uzimanja terapije.

Bolesnike s vizualnim simptomima makularnog edema treba procijeniti i, ako se simptomi potvrde, liječenje ozanimodom treba prekinuti. Pri odlučivanju treba li se ozanimod ponovno uvesti u terapiju nakon povlačenja makularnog edema potrebno je uzeti u obzir moguće koristi i rizike za svakog pojedinog bolesnika.

## Sindrom posterorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Za sindrom posterorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) karakterističan je nagli nastup jake glavobolje, konfuzije, napadaja i gubitka vida. Simptomi PRES-a obično su reverzibilni, ali se mogu razviti u ishemijski moždani udar ili moždano krvarenje. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima MS-a s ozanimodom, zabilježen je jedan slučaj PRES-a u bolesnika s Guillain-Barréovim sindromom. U slučaju sumnje na PRES, liječenje ozanimodom treba prekinuti.

## Učinci na krvni tlak

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima MS-a i UK-a hipertenzija je bila češće zabilježena u bolesnika liječenih ozanimodom nego u bolesnika koji su primali intramuskularni interferon beta-1a (IFN  $\beta$ -1a i.m.) (MS) ili placebo (UK) i u onih koji su istodobno primali ozanimod i SSRI-jeve (selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina) ili SNRI-jeve (inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina) (vidjeti dio 4.8). Tijekom liječenja ozanimodom potrebno je redovito pratiti krvni tlak.

## Respiratorni učinci

Ozanimod treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškom respiratornom bolešću, plućnom fibrozom i kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću.

## Istodobni lijekovi

Ne preporučuje se istodobna primjena ozanimoda i inhibitora monoamino oksidaze (MAO) ili induktora CYP2C8 (rifampicin) (vidjeti dio 4.5).

## Žene reproduktivne dobi

Zbog rizika za fetus, ozanimod je kontraindiciran tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju učinkovitu kontracepciju. Prije početka liječenja, žene reproduktivne dobi moraju biti upoznate s ovim rizikom za fetus, moraju imati negativan nalaz testa na trudnoću i moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja te još 3 mjeseca nakon prekida liječenja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6 i informacije navedene u kontrolnom popisu za liječnike).

## Povrat aktivne bolesti (*rebound*) nakon prekida primjene ozanimoda u bolesnika s MS-om

Teško pogoršanje bolesti, uključujući povrat aktivne bolesti (*rebound*), rijetko je zabilježeno nakon prekida primjene drugog modulatora receptora S1P (sfingozin-1-fosfat). Potrebno je razmotriti mogućnost teškog pogoršanja bolesti nakon prestanka terapije ozanimodom. U bolesnika je potrebno pratiti pojavu važnih znakova mogućeg teškog pogoršanja ili ponovne visoke aktivnosti bolesti nakon prestanka primjene ozanimoda te uvesti odgovarajuće liječenje prema potrebi.

## Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Učinak inhibitora proteina rezistencije raka dojke (BCRP) na ozanimod

Istodobna primjena ozanimoda s ciklosporinom, jakim inhibitorom BCRP-a, nije utjecala na izloženost ozanimodu i njegovim glavnim aktivnim metabolitima (CC112273 i CC1084037).

### Učinak inhibitora CYP2C8 na ozanimod

Istodobna primjena gemfibrozila (snažnog inhibitora CYP2C8) u dozi od 600 mg dva puta dnevno u stanju dinamičke ravnoteže i jedne doze ozanimoda u dozi od 0,46 mg povećala je izloženost (AUC) glavnim aktivnim metabolitima za približno 47% do 69%. Potreban je oprez kada se ozanimod primjenjuje istodobno sa snažnim inhibitorima CYP2C8 (npr. gemfibrozilom, klopidogrelom).

### Učinak induktora CYP2C8 na ozanimod

Istodobna primjena rifampicina (snažnog induktora CYP3A i P-gp-a i umjerenog induktora CYP2C8) u dozi od 600 mg jednom dnevno u stanju dinamičke ravnoteže i jedne doze ozanimoda od 0,92 mg smanjila je izloženost (AUC) glavnim aktivnim metabolitima za približno 60% putem indukcije CYP2C8, što može rezultirati smanjenim kliničkim odgovorom. Ne preporučuje se istodobna primjena induktora CYP2C8 (tj. rifampicina) s ozanimodom (vidjeti dio 4.4).



### Učinak inhibitora monoaminooksidaze (MAO) na ozanimod

Mogućnost kliničke interakcije s MAO inhibitorima nije ispitana. Međutim, istodobna primjena s MAO-B inhibitorima može smanjiti izloženost glavnim aktivnim metabolitima i može rezultirati smanjenim kliničkim odgovorom. Ne preporučuje se istodobna primjena MAO inhibitora (npr. selegilina, fenelzina) s ozanimodom (vidjeti dio 4.4).

### Učinci ozanimoda na lijekove koji usporavaju srčanu frekvenciju ili atrioventrikularnu provodljivost (npr. beta-blokatore ili blokatore kalcijevih kanala)

U zdravih ispitanika jedna doza ozanimoda od 0,23 mg s dugodjelujućim propranololom u stanju dinamičke ravnoteže u dozi od 80 mg jednom dnevno ili diltiazemom 240 mg jednom dnevno nije rezultirala nikakvim dodatnim klinički važnim promjenama u srčanoj frekvenciji i PR intervalu u usporedbi s primjenom samo propranolola ili samo diltiazema. Potreban je oprez kada se liječenje ozanimodom započinje u bolesnika koji su na terapiji beta-blokatorom ili blokatorom kalcijevih kanala (vidjeti dio 4.4). Primjena ozanimoda nije ispitana u bolesnika na terapiji drugim lijekovima koji izazivaju bradikardiju i antiaritmicima (koji su u bolesnika s bradikardijom bili povezani sa slučajevima *torsades des pointes*).

### Cijepljenje

Tijekom liječenja i do 3 mjeseca nakon liječenja ozanimodom, cijepljenje može biti manje učinkovito. Primjena živih atenuiranih cjepiva može uključivati rizik od infekcija i stoga cijepljenje treba izbjegavati tijekom liječenja ozanimodom i još 3 mjeseca nakon toga (vidjeti dio 4.4).

### Antineoplastične, imunomodulacijske ili ne-kortikosteroidne imunosupresivne terapije

Terapija antineoplastičnim, imunomodulacijskim ili imunosupresivnim ne-kortikosteroidnim lijekovima ne smije se provoditi istodobno zbog rizika od aditivnih učinaka na imunost sustav (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Lijek Zeposia kontraindiciran je u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.3). Stoga prije započinjanja terapije žene reproduktivne dobi moraju imati negativan nalaz testa na trudnoću i mora im se omogućiti savjetovanje povezano s rizikom za fetus. Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja ozanimodom te još 3 mjeseca nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Posebne mjere navedene su također u kontrolnom popisu za liječnike. Te je mjere potrebno uvesti prije nego što se ozanimod propiše bolesnicama i provoditi ih tijekom liječenja.

Kada se zbog planiranja trudnoće prekine terapija ozanimodom, potrebno je uzeti u obzir mogući povratak aktivne bolesti (vidjeti dio 4.4).

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni ozanimoda u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost uključujući gubitak i anomalije fetusa, posebno malformacije krvnih žila, generalizirani edem (anasarka) i nepravilan položaj testisa i kralježaka

(vidjeti dio 5.3). Poznato je da je sfingozin-1-fosfat uključen u stvaranje krvnih žila tijekom embriogeneze (vidjeti dio 5.3).

Posljedično tomu, lijek Zeposia kontraindiciran je tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Primjenu lijeka Zeposia treba prekinuti 3 mjeseca prije planirane trudnoće (vidjeti dio 4.4). Ako žena zatrudni tijekom liječenja, primjenu lijeka Zeposia treba prekinuti. Trudnici je potrebno dati medicinski savjet u pogledu rizika od štetnih učinaka na fetus povezanih s liječenjem, a potrebno je provesti i ultrazvučne pretrage.

### Dojenje

U liječenih se životinja ozanimod/metaboliti izlučuju u mlijeko tijekom laktacije (vidjeti dio 5.3). Zbog mogućnosti nastanka ozbiljnih nuspojava ozanimoda/metabolita u dojenčadi, žene koje primaju ozanimod ne smiju dojiti.

### Plodnost

Nema dostupnih podataka o plodnosti u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu opaženi štetni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Zeposia ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

U kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja MS-a i UK-a u odraslih, najčešće prijavljene nuspojave (> 5%) bile su nazofaringitis, povišena alanin aminotransferaza (ALT) i povišena gama glutamiltransferaza (GGT).

Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida primjene lijeka u kliničkim ispitivanjima MS-a bile su povezane s povišenjima jetrenih enzima (1,1%). U kontroliranim kliničkim ispitivanjima UK-a povišenja jetrenih enzima dovela su do prekida primjene u 0,4% bolesnika.

Ukupan sigurnosni profil u bolesnika s multiplom sklerozom bio je sličan onom u bolesnika s ulceroznim kolitisom.

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave opažene u bolesnika liječenih ozanimodom navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti za svaku nuspojavu. Unutar svake skupine organskih sustava i učestalosti, nuspojave su navedene slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ).

**Tablica 2: Sažeti prikaz nuspojava zabilježenih u kliničkim ispitivanjima multiple skleroze i ulceroznog kolitisa**

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	vrlo često	nazofaringitis
	često	faringitis, virusna infekcija respiratornog sustava, infekcija mokraćnog sustava*, herpes zoster, herpes simpleks
	rijetko	progresivna multifokalna leukoencefalopatija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	limfopenija
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost (uključujući osip i urtikariju*)
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja
Poremećaji oka	manje često	makularni edem**
Srčani poremećaji	često	bradikardija*
Krvožilni poremećaji	često	hipertenzija*†, ortostatska hipotenzija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	periferni edem
Pretrage	često	povišena vrijednost alanin aminotransferaze, povišena vrijednost gama glutamiltransferaze, povišena vrijednost bilirubina u krvi, odstupanja u rezultatima testa plućne funkcije***

\*Najmanje jedna od tih nuspojava bila je prijavljena kao ozbiljna.

† Uključuje hipertenziju, esencijalnu hipertenziju i povišen krvni tlak (vidjeti dio 4.4).

\*\* Za bolesnike s već postojećim čimbenicima (vidjeti dio 4.4).

\*\*\*Uključuje snižene vrijednosti testa plućne funkcije, odstupanja u rezultatima spirometrije, smanjen forsirani vitalni kapacitet, smanjen kapacitet difuzije ugljikova monoksida, smanjen forsirani ekspiracijski volumen.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Povišeni jetreni enzimi*

U kliničkim ispitivanjima MS-a povišenja ALT-a do 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) ili više pojavila su se u 1,6% bolesnika liječenih ozanimodom u dozi od 0,92 mg i 1,3% bolesnika koji su primali IFN  $\beta$ -1a i.m. Povišenja 3 puta iznad GGN-a ili više pojavila su se u 5,5% bolesnika liječenih ozanimodom i 3,1% bolesnika koji su primali IFN  $\beta$ -1a i.m. Medijan vremena do povišenja 3 puta iznad GGN-a bio je 6 mjeseci. Većina bolesnika (79%) nastavila je liječenje ozanimodom, a vrijednosti su se vratile na < 3 puta iznad GGN-a u roku od približno 2 do 4 tjedna. Primjena ozanimoda bila je prekinuta u slučaju potvrđenih vrijednosti većih od 5 puta iznad GGN-a. Ukupno gledano, stopa prekida terapije zbog povišenja vrijednosti jetrenih enzima bila je 1,1% u bolesnika s MS-om liječenih ozanimodom u dozi od 0,92 mg i 0,8% u bolesnika koji su primali IFN  $\beta$ -1a i.m.

U kliničkim ispitivanjima UK-a, tijekom indukcijskog liječenja zabilježena su povišenja ALT-a do 5 puta ili više u odnosu na GGN u 0,9% bolesnika liječenih ozanimodom u dozi od 0,92 mg i 0,5 % bolesnika koji su primali placebo, a u razdoblju terapije održavanja u 0,9 % bolesnika liječenih ozanimodom odnosno ni u jednog bolesnika koji je primao placebo. U razdoblju indukcijskog liječenja, povišenja ALT-a do 3 puta GGN-a ili više zabilježena su u 2,6% bolesnika s ulceroznim kolitisom liječenih ozanimodom u dozi od 0,92 mg i 0,5% bolesnika koji su primali placebo, a u razdoblju terapije održavanja u 2,3 % liječenih ozanimodom, odnosno ni u jednog bolesnika koji je primao placebo. U kontroliranim i nekontroliranim ispitivanjima UK-a, većina (96%) bolesnika s ALT-om 3 puta višim od GGN-a nastavili su liječenje ozanimodom, a vrijednosti su se vratile na manje od 3 puta iznad GGN-a u roku od približno 2 do 4 tjedna.

Ukupno gledano, u kontroliranim kliničkim ispitivanjima UK-a stopa prekida primjene zbog povišenja vrijednosti jetrenih enzima iznosila je 0,4% u bolesnika liječenih ozanimodom u dozi od 0,92 mg dok u bolesnika koji su primali placebo prekida primjene nije bilo.

#### *Bradikardija*

Nakon početne doze ozanimoda od 0,23 mg srednja vrijednost smanjenja srčane frekvencije u odnosu na početnu u sjedećem/ležećem položaju bila je najveća u 5. satu 1. dana (smanjenje od 1,2 otkucaja/min u kliničkim ispitivanjima MS-a i 0,7 otkucaja/min u kliničkim ispitivanjima UK-a), a vratila se prema početnoj vrijednosti u 6. satu. Daljnje povišenje doze nije dovelo do klinički važnih smanjenja srčane frekvencije.

U kliničkim ispitivanjima MS-a bradikardija je zabilježena u 0,5 % bolesnika liječenih ozanimodom naspram 0 % bolesnika koji su primali IFN  $\beta$ -1a i.m. na dan početka liječenja (1. dan). Nakon 1. dana incidencija bradikardije iznosila je 0,8% u bolesnika liječenih ozanimodom naspram 0,7% u bolesnika koji su primali IFN  $\beta$ -1a i.m. (vidjeti dio 5.1). Bolesnici u kojih se razvila bradikardija bili su uglavnom asimptomatski. Nije opažena srčana frekvencija niža od 40 otkucaja u minuti.

U kliničkim ispitivanjima MS-a zabilježen je atrioventrikularni blok prvog stupnja u 0,6 % (5/882) bolesnika liječenih ozanimodom naspram 0,2 % (2/885) onih koji su primali IFN  $\beta$ -1a i.m. Među slučajevima zabilježenim za ozanimod, 0,2 % slučajeva zabilježeno je 1. dana, a 0,3 % nakon 1. dana.

U kliničkim ispitivanjima UK-a bradikardija je zabilježena tijekom induksijskog liječenja na dan uvođenja liječenja (1. dan) u 0,2% bolesnika liječenih ozanimodom i ni u jednog bolesnika koji je primao placebo. Nakon 1. dana bradikardija je zabilježena u 0,2% bolesnika liječenih ozanimodom. Tijekom razdoblja terapije održavanja bradikardija nije zabilježena.

#### *Povišen krvni tlak*

U kliničkim ispitivanjima MS-a, bolesnici liječeni ozanimodom imali su u odnosu na one koji su primali IFN  $\beta$ -1a i.m. prosječno povećanje sistoličkog tlaka od približno 1 do 2 mmHg i dijastoličkog tlaka od približno 1 mmHg. Povišenje sistoličkog tlaka ustanovljeno je prvi put nakon približno 3 mjeseca od početka liječenja i ostalo je stabilno tijekom liječenja.

Događaji povezani s hipertenzijom (hipertenzija, esencijalna hipertenzija i povišen krvni tlak) prijavljeni su kao nuspojava u 4,5% bolesnika liječenih ozanimodom u dozi od 0,92 mg i u 2,3% bolesnika koji su primali IFN  $\beta$ -1a i.m.

U kliničkim ispitivanjima UK-a, u razdoblju induksijskog liječenja, u bolesnika liječenih ozanimodom zabilježen je prosječan porast sistoličkog krvnog tlaka za 1,4 mmHg u odnosu na placebo (3,7 naspram 2,3 mmHg) i dijastoličkog tlaka za 1,7 mmHg u odnosu na placebo (2,3 naspram 0,6 mmHg). Tijekom razdoblja terapije održavanja, u bolesnika liječenih ozanimodom zabilježen je prosječan porast sistoličkog krvnog tlaka za 3,6 mmHg u odnosu na placebo (5,1 naspram 1,5 mmHg) i dijastoličkog tlaka za 1,4 mmHg u odnosu na placebo (2,2 naspram 0,8 mmHg).

Hipertenzija kao nuspojava zabilježena je u razdoblju induksijskog liječenja u 1,2% bolesnika liječenih ozanimodom u dozi od 0,92 mg i ni u jednog bolesnika koji je primao placebo. U razdoblju terapije održavanja hipertenzija je zabilježena u 2,2% bolesnika u svakoj terapijskoj skupini. Hipertenzivna kriza zabilježena je u dva bolesnika liječena ozanimodom, koji su se oporavili bez prekida liječenja i u jednog bolesnika koji je primao placebo.

#### *Smanjenje broja limfocita u krvi*

U kliničkim ispitivanjima MS-a broj leukocita manji od  $0,2 \times 10^9/l$  imalo je 3,3% bolesnika, a u kontroliranim kliničkim ispitivanjima UK-a 3% bolesnika, s time da su se vrijednosti uglavnom vraćale na veće od  $0,2 \times 10^9/l$  tijekom daljnjeg liječenja ozanimodom.

### *Infekcije*

U kliničkim ispitivanjima MS-a, ukupna stopa infekcija (35%) uz primjenu ozanimoda u dozi od 0,92 mg bila je slična onoj za IFN  $\beta$ -1a i.m. U kliničkim ispitivanjima MS-a, ukupna stopa ozbiljnih infekcija bila je slična uz primjenu ozanimoda (1%) i IFN  $\beta$ -1a i.m. (0,8%).

U kliničkim ispitivanjima UK-a, tijekom induksijskog liječenja ukupna stopa infekcija i stopa ozbiljnih infekcija u bolesnika liječenih ozanimodom ili placebo bile su slične (9,9% naspram 10,7% odnosno 0,8% naspram 0,4%). Tijekom terapije održavanja ukupna stopa infekcija u bolesnika liječenih ozanimodom bila je viša nego u bolesnika koji su primali placebo (23% naspram 12%), dok je stopa ozbiljnih infekcija bila slična (0,9% naspram 1,8%).

Ozanimod je povećao rizik od herpetičnih infekcija, infekcija gornjih dišnih puteva i infekcija mokraćnog sustava.

### *Herpetične infekcije*

U kliničkim ispitivanjima MS-a, herpes zoster prijavljen je kao nuspojava u 0,6 % bolesnika liječenih ozanimodom u dozi od 0,92 mg i u 0,2% bolesnika koji su primali IFN  $\beta$ -1a i.m.

U kliničkim ispitivanjima UK-a, u razdoblju induksijskog liječenja herpes zoster zabilježen je u 0,4% bolesnika liječenih ozanimodom u dozi od 0,92 mg i ni u jednog bolesnika koji je primao placebo. U razdoblju održavanja terapije, herpes zoster zabilježen je u 2,2% bolesnika liječenih ozanimodom u dozi od 0,92 mg i u 0,4% bolesnika koji su primali placebo. Ni u jednom slučaju herpes zoster nije bio ozbiljan ili diseminiran.

### *Respiratorni sustav*

Pri liječenju ozanimodom opažena su manja smanjenja forsiranog ekspiracijskog volumena u 1 sekundi (FEV1) i forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) ovisna o dozi. U 3. i 12. mjesecu liječenja u kliničkim ispitivanjima MS-a, medijan promjena u odnosu na početne vrijednosti FEV1 (FVC) u skupini koja je primala ozanimod u dozi od 0,92 mg iznosio je -0,07 l odnosno -0,1 l (-0,05 l odnosno -0,065 l), s manjim promjenama u odnosu na početne vrijednosti u skupini koja je primala IFN  $\beta$ -1a (FEV1: -0,01 l odnosno -0,04 l, FVC: 0,00 l odnosno -0,02 l).

Slično kao i u kliničkim ispitivanjima MS-a, tijekom kliničkih ispitivanja UK-a u razdoblju induksijskog liječenja opažena su mala smanjenja srednje vrijednosti testova plućne funkcije uz primjenu ozanimoda u odnosu na placebo (FEV1 i FVC). Tijekom dugoročnog liječenja ozanimodom nisu zabilježena daljnja smanjenja u razdoblju terapije održavanja, a u bolesnika koji su ponovno randomizirani na placebo te male promjene u testovima plućne funkcije bile su reverzibilne.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

U bolesnika u kojih je došlo do predoziranja ozanimodom, pratite moguću pojavu znakova i simptoma bradikardije, što može uključivati praćenje tijekom noći. Potrebno je redovito mjeriti srčanu frekvenciju i krvni tlak, a treba provoditi i snimanja EKG-a (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Smanjenje srčane frekvencije inducirano ozanimodom može se poništiti parenteralnom primjenom atropina ili izoprenalina.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA38

#### Mehanizam djelovanja

Ozanimod je snažan modulator receptora sfingozin-1-fosfata (S1P), koji se s visokim afinitetom veže na receptore 1 i 5 sfingozin-1-fosfata. Ozanimod minimalno ili uopće ne djeluje na S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub> i S1P<sub>4</sub>. *In vitro*, ozanimod i njegovi glavni aktivni metaboliti pokazali su sličnu aktivnost i selektivnost za S1P<sub>1</sub> i S1P<sub>5</sub>.

Mehanizam kojim ozanimod postiže terapijski učinak kod MS-a i UK-a nije poznat, ali može uključivati smanjenje migracije limfocita u središnji živčani sustav (SŽS) i crijeva.

Smanjenje broja limfocita u perifernoj cirkulaciji inducirano ozanimodom različito je za subpopulacije leukocita, pri čemu se više smanjuje broj stanica uključenih u adaptivni imunosni odgovor. Ozanimod ima minimalni učinak na stanice uključene u prirodni imunosni odgovor koje pridonose imunosnom nadzoru.

Ozanimod se u ljudi opsežno metabolizira pri čemu stvara više cirkulirajućih aktivnih metabolita uključujući dva glavna metabolita (vidjeti dio 5.2). U ljudi, približno 94 % ukupne izloženosti cirkulirajućoj djelatnoj tvari odnosi se na ozanimod (6 %) i dva glavna metabolita CC112273 (73 %) i CC1084037 (15 %) (vidjeti dio 5.2).

#### Farmakodinamički učinci

##### *Smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi*

U kliničkim ispitivanjima MS-a kontroliranim aktivnim lijekom i UK-a kontroliranim placebom, srednja vrijednost broja limfocita smanjila se na približno 45% početne vrijednosti u 3. mjesecu (približna srednja vrijednost broja limfocita u krvi:  $0,8 \times 10^9/l$ ) i ostala je stabilna tijekom liječenja ozanimodom. Nakon prekida primjene ozanimoda u dozi od 0,92 mg, medijan vremena do oporavka limfocita u perifernoj krvi do normalnog raspona bio je približno 30 dana, pri čemu se približno 80% do 90% bolesnika oporavilo na normalu unutar 3 mjeseca (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

##### *Smanjenje fekalnog kalprotektina*

U bolesnika s UK-om, liječenje ozanimodom rezultiralo je smanjenjem upalnog markera, fekalnog kalprotektina (*faecal calprotectin*, FCP), u razdoblju indukcijskog liječenja, što se zatim zadržalo tijekom cijelog razdoblja terapije održavanja.

##### *Srčana frekvencija i ritam*

Na početku doziranja ozanimod može uzrokovati prolazno smanjenje srčane frekvencije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ovaj negativni kronotropni učinak mehanistički je povezan s aktivacijom kalijevih kanala koji u sprezi s G-proteinom djeluju kao „ispravljači prema unutra“ (engl. *G-protein-coupled inwardly rectifying potassium channel*, GIRK) putem stimulacije receptora S1P<sub>1</sub> koju uzrokuju ozanimod i njegovi aktivni metaboliti, što dovodi do stanične hiperpolarizacije i smanjene podražljivosti, a maksimalni učinak na srčanu frekvenciju opažen je unutar 5 sati poslije primjene doze. Zbog funkcionalnog antagonizma na receptorima S1P<sub>1</sub>, režim povećanja doze ozanimoda pri kojem nakon doze od 0,23 mg slijede doze od 0,46 mg i 0,92 mg sukcesivno smanjuje osjetljivost GIRK kanala sve dok se ne dosegne doza održavanja. Uz kontinuiranu primjenu ozanimoda nakon razdoblja povećanja doze, srčana frekvencija vraća se na početnu vrijednost.

##### *Mogućnost produljenja QT intervala*

U randomiziranom ispitivanju utjecaja na promjene QT intervala kontroliranom placebom i pozitivnom kontrolom, u kojem je 14-dnevni režim povećanja doze u zdravih ispitanika uključivao primjenu doze od 0,23 mg na dan tijekom 4 dana, 0,46 mg na dan tijekom 3 dana, 0,92 mg na dan tijekom 3 dana i 1,84 mg na dan tijekom 4 dana, nije ustanovljeno produljenje QTc intervala na temelju gornje granice 95%-tnog jednostranog intervala pouzdanosti (CI) koja je bila ispod 10 ms. Analiza odnosa između koncentracije ozanimoda i njegovih glavnih aktivnih metabolita CC112273 i CC1084037 i QTc intervala, provedena na

temelju podataka iz drugog ispitivanja faze 1, pokazala je da je gornja granica 95% CI QTc intervala dobivenog modelom (korigiranog za placebo i početnu vrijednost) ispod 10 ms pri maksimalnim koncentracijama postignutima primjenom ozanimoda u dozama  $\geq 0,92$  mg jednom dnevno.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### Multipla skleroza

Ozanimod je procijenjen u bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (RRMS) u dva randomizirana, dvostruko slijepa, s dvostrukim placebo i aktivnim lijekom kontrolirana klinička ispitivanja na usporednim skupinama, sličnog ustrojstva i mjera ishoda. Ispitivanje 1 – SUNBEAM, bilo je 1-godišnje ispitivanje u kojemu su bolesnici nastavili s dodijeljenom terapijom nakon 12 mjeseci, sve dok i posljednji uključeni bolesnik nije završio ispitivanje. Ispitivanje 2 – RADIANCE bilo je 2-godišnje ispitivanje. Doza ozanimoda bila je 0,92 mg odnosno 0,46 mg, uzimala se peroralno jednom dnevno, s tim da je nakon početne doze od 0,23 mg uzimane od 1. do 4. dana slijedilo povišenje na dozu od 0,46 mg od 5. do 7. dana, a od 8. dana nadalje slijedila je dodijeljena doza. Doza aktivnog komparatora IFN  $\beta$ -1a iznosila je 30  $\mu$ g i davala se intramuskularno jednom tjedno.

U oba ispitivanja bili su uključeni bolesnici s aktivnom bolešću definiranom kao najmanje jedan relaps tijekom prethodne godine ili jedan relaps tijekom prethodne dvije godine s dokazanom najmanje jednom lezijom pojačanom gadolinijem (GdE) u prethodnoj godini i rezultatom na proširenoj ocjenskoj ljestvici statusa onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) od 0 do 5,0.

Neurološke procjene provedene su na početku ispitivanja, a zatim svaka 3 mjeseca i u vrijeme sumnje na relaps. Snimanja magnetskom rezonancijom (MR) provedena su na početku ispitivanja (ispitivanja 1 i 2), nakon 6 mjeseci (SUNBEAM), 1 godine (ispitivanja 1 i 2) i nakon 2 godine (RADIANCE).

Primarna mjera ishoda u oba ispitivanja, SUNBEAM i RADIANCE, bila je stopa relapsa na godišnjoj razini (engl. *annualised relapse rate*, ARR) i to tijekom razdoblja liječenja (najmanje 12 mjeseci) u ispitivanju SUNBEAM i 24 mjeseca u ispitivanju RADIANCE. Ključne sekundarne mjere ishoda uključivale su: 1) broj novih ili povećavajućih hiperintenzivnih lezija u T2 mjernoj slici na MR-u tijekom 12 i 24 mjeseca; 2) broj GdE lezija u T1 mjernoj slici na MR-u u 12. i 24. mjesecu i 3) vrijeme do potvrđene progresije onesposobljenosti definirano kao porast od najmanje 1 boda u odnosu na početnu vrijednost na ljestvici EDSS koji se održao 12 tjedana. Potvrđena progresija onesposobljenosti bila je prospektivno procijenjena u objedinjenoj analizi ispitivanja 1 i 2.

U ispitivanju SUNBEAM, 1346 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala ozanimod u dozi od 0,92 mg (n = 447), ozanimod u dozi od 0,46 mg (n = 451) ili IFN  $\beta$ -1a i.m. (n = 448); ispitivanje je završilo 94% onih koji su primali ozanimod u dozi od 0,92 mg, 94% onih koji su primali ozanimod u dozi od 0,46 mg i 92% bolesnika koji su primali IFN  $\beta$ -1a i.m. U ispitivanju RADIANCE, 1313 bolesnika randomizirano je u skupine koje su primale ozanimod u dozi od 0,92 mg (n = 433), ozanimod u dozi od 0,46 mg (n = 439) ili IFN  $\beta$ -1a i.m. (n = 441); ispitivanje je završilo 90% bolesnika koji su primali ozanimod u dozi od 0,92 mg, 85% onih koji su primali ozanimod u dozi od 0,46 mg i 85% onih koji su primali IFN  $\beta$ -1a i.m. Srednja vrijednost dobi bolesnika uključenih u ta 2 ispitivanja iznosila je 35,5 godina (raspon 18 – 55 godina), 67% bile su žene, srednja vrijednost vremena koje je proteklo od početka simptoma MS-a iznosila je 6,7 godina. Medijan rezultata na ljestvici EDSS bio je na početku 2,5; približno jedna trećina bolesnika bila je liječena terapijom koja mijenja tijek bolesti (engl. *disease-modifying therapy*, DMT), većinom interferonom ili glatirameracetatom. Na početku ispitivanja, srednja vrijednost broja relapsa u prethodnoj godini bila je 1,3 i 45% bolesnika imalo je jednu ili više lezija pojačanih gadolinijem u T1 mjernoj slici (srednja vrijednost 1,7).

Rezultati ispitivanja SUNBEAM i RADIANCE prikazani su u Tablica 3. Djelotvornost je dokazana za ozanimod u dozi od 0,92 mg s učinkom doze opaženim za mjere ishoda ispitivanja prikazane u tablici 3. Dokaz djelotvornosti doze od 0,46 mg bio je manje čvrst jer ta doza, s obzirom na strategiju poželjnog negativnog binomnog modela, nije pokazala značajan učinak na mjeru primarnog ishoda u ispitivanju RADIANCE.

**Tablica 3: Ključne kliničke i MR mjere ishoda u bolesnika s RMS-om u ispitivanju 1 - SUNBEAM i ispitivanju 2 - RADIANCE**

Mjere ishoda	SUNBEAM (≥ 1 godine)*		RADIANCE (2 godine)	
	Ozanimod 0,92 mg (n = 447) %	IFN β-1a i.m. 30 μg (n = 448) %	Ozanimod 0,92 mg (n = 433) %	IFN β-1a i.m. 30 μg (n = 441) %
<b>Kliničke mjere ishoda</b>				
Stopa relapsa na godišnjoj razini (primarna mjera ishoda)	0,181	0,350	0,172	0,276
Relativno smanjenje	48% (p < 0,0001)		38% (p < 0,0001)	
Udio bolesnika bez relapsa**	78% (p = 0,0002) <sup>1</sup>	66%	76% (p = 0,0012) <sup>1</sup>	64%
Udio bolesnika s potvrđenom progresijom onesposobljenosti u 3 mjeseca <sup>†2</sup> Omjer hazarda (95% CI)	7,6% ozanimod naspram 7,8% IFN β-1a i.m. 0,95 (0,679; 1,330)			
Udio bolesnika s potvrđenom progresijom onesposobljenosti u 6 mjeseci <sup>†2#</sup> Omjer hazarda (95% CI)	5,8% ozanimod naspram 4,0% IFN β-1a i.m. 1,413 (0,922; 2,165)			
<b>MR mjere ishoda</b>				
Srednja vrijednost broja novih ili povećavajućih hiperintenzivnih lezija u T2 mjernoj slici na MR-u <sup>3</sup>	1,465	2,836	1,835	3,183
Relativno smanjenje	48% (p < 0,0001)		42% (p < 0,0001)	
Srednja vrijednost broja lezija pojačanih gadolinijem u T1 mjernoj slici <sup>4</sup>	0,160	0,433	0,176	0,373
Relativno smanjenje	63% (p < 0,0001)		53% (p = 0,0006)	

\*Srednja vrijednost trajanja bila je 13,6 mjeseci

\*\*Nominalna p-vrijednost za mjere ishoda nije uključena u hijerarhijsko testiranje i nije prilagođena za višestrukost

<sup>†</sup>Progresija onesposobljenosti definirana je kao povećanje od 1 boda na ljestvici EDSS potvrđeno nakon 3 mjeseca ili 6 mjeseci

<sup>#</sup>U *post hoc* analizi potvrđene progresije onesposobljenosti u trajanju od 6 mjeseci koja je uključivala podatke iz otvorenog produžetka ispitivanja (ispitivanje 3), ustanovljeno je da HR (95% CI) iznosi 1,040 (0,730; 1,482).

<sup>1</sup> Log rang test

<sup>2</sup> Prospektivno planirana objedinjena analiza ispitivanja 1 i 2

<sup>3</sup> Tijekom razdoblja od 12 mjeseci u ispitivanju 1 i 24 mjeseca u ispitivanju 2

<sup>4</sup> Na kraju razdoblja od 12 mjeseci u ispitivanju 1 i 24 mjeseca u ispitivanju 2

U ispitivanjima SUNBEAM i RADIANCE, terapija ozanimodom u dozi od 0,92 mg u usporedbi s IFN beta-1a i.m. rezultirala je smanjenjem srednje vrijednosti postotka promjene u odnosu na početnu vrijednost u normaliziranom volumenu mozga (-0,41% naspram -0,61% odnosno -0,71% naspram -0,94%, nominalna p-vrijednost < 0,0001 u oba ispitivanja).

U ispitivanjima su bili uključeni bolesnici s aktivnom bolešću definiranom na temelju kliničkih ili slikovnih pretraga koji prethodno nisu bili liječeni terapijom koja mijenja tijek bolesti i već liječeni bolesnici. *Post hoc* analize populacija bolesnika s različitim početnim razinama aktivnosti bolesti, uključujući aktivnu i visoko aktivnu bolest, pokazale su da je djelotvornost ozanimoda prema kliničkim i slikovnim mjerama ishoda dosljedna onoj u ukupnoj populaciji.



### *Dugoročni podaci*

Bolesnici koji su završili ispitivanja faze 3 SUNBEAM i RADIANCE mogli su se uključiti u otvoreni produžetak ispitivanja (ispitivanje 3 – DAYBREAK). U skupini od 751 bolesnika koji su na početku randomizirani na ozanimod u dozi od 0,92 mg i liječeni do 3 godine, nakon 2. godine liječenja (prilagođena) stopa relapsa na godišnjoj razini iznosila je 0,124.

### *Ulcerozni kolitis*

Djelotvornost i sigurnost ozanimoda u odraslih bolesnika mlađih od 75 godina s umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa procjenjivane su u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja [TRUENORTH-I (razdoblje indukcije) i TRUENORTH-M (razdoblje terapije održavanja)]. Bolesnici uključeni u ispitivanje TRUENORTH-I bili su randomizirani u omjeru 2:1 u skupine koje su primale ozanimod u dozi od 0,92 mg ili placebo. Nakon razdoblja induksijskog liječenja od 10 tjedana (TRUENORTH-I) slijedilo je 42-tjedno, randomizirano razdoblje terapije održavanja odnosno ukidanja terapije (engl. *withdrawal maintenance period*) (TRUENORTH-M) što je činilo ukupno 52 tjedna terapije. Za liječenje UK-a ozanimod je primjenjivan kao monoterapija (tj. bez istodobne primjene bioloških lijekova i ne-kortikosteroidnih imunosupresiva).

Ispitivanje je uključivalo bolesnike s umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa definiranim na početku (0. tjedan) kao Mayo indeks od 6 do 12, uključujući Mayo endoskopski podrezultat  $\geq 2$ .

#### *TRUENORTH-I (ispitivanje induksijskog liječenja)*

U ispitivanju TRUENORTH-I bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala ozanimod 0,92 mg peroralno jednom dnevno (n = 429) ili placebo (n = 216) počevši s titracijom doze (vidjeti dio 4.2). Bolesnici su istodobno primali aminosalicilate (npr. mesalazin 71%; sulfasalazin 13%) i/ili oralne kortikosteroide (33%) u stabilnoj dozi prije i tijekom razdoblja induksijskog liječenja.

U 30% bolesnika odgovor nije bio odgovarajući, izgubio se ili bolesnici nisu podnosili blokatore TNF-a. Od tih bolesnika s prethodnom biološkom terapijom 63% je primalo najmanje dva ili više bioloških lijekova uključujući blokatore TNF-a; 36% nije uopće imalo odgovor ni na jedan blokator TNF-a; 65% bolesnika izgubilo je odgovor na blokator TNF-a; 47% je primilo blokator integrinskog receptora (npr. vedolizumab). U 41% bolesnika liječenje imunomodulatorima nije bilo uspješno i/ili ga oni nisu podnosili. Bolesnici su na početku ispitivanja imali medijan Mayo indeksa 9, u 65% bolesnika bio je manji ili jednak 9, a u 35% veći od 9.

Mjera primarnog ishoda bila je klinička remisija u 10. tjednu, a ključne mjere sekundarnog ishoda u 10. tjednu bile su klinički odgovor, endoskopsko poboljšanje i zacjeljivanje sluznice.

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u 10. je tjednu značajno veći udio bolesnika liječenih ozanimodom postigao kliničku remisiju, klinički odgovor, endoskopsko poboljšanje i zacjeljivanje sluznice kao što je prikazano u tablici 4.

**Tablica 4: Udio bolesnika koji su ispunili mjere ishoda za djelotvornost u razdoblju indukcijskog liječenja u ispitivanju TRUENORTH-I (u 10. tjednu)**

	Ozanimod 0,92 mg (N = 429)		Placebo (N = 216)		Terapijska razlika % <sup>a</sup> (95% CI)
	n	%	n	%	
<b>Klinička remisija<sup>b</sup></b>	<b>79</b>	<b>18%</b>	<b>13</b>	<b>6%</b>	<b>12%</b> <b>(7,5; 17,2)<sup>f</sup></b>
Bez prethodne izloženosti blokatoru TNF-a	66/299	22%	10/151	7%	
Prethodna izloženost blokatoru TNF-a	13/130	10%	3/65	5%	
<b>Klinički odgovor<sup>c</sup></b>	<b>205</b>	<b>48%</b>	<b>56</b>	<b>26%</b>	<b>22%</b> <b>(14,4; 29,3)<sup>f</sup></b>
Bez prethodne izloženosti blokatoru TNF-a	157/299	53%	44/151	29%	
Prethodna izloženost blokatoru TNF-a	48/130	37%	12/65	19%	
<b>Endoskopsko poboljšanje<sup>d</sup></b>	<b>117</b>	<b>27%</b>	<b>25</b>	<b>12%</b>	<b>16%</b> <b>(9,7; 21,7)<sup>f</sup></b>
Bez prethodne izloženosti blokatoru TNF-a	97/299	32%	18/151	12%	
Prethodna izloženost blokatoru TNF-a	20/130	15%	7/65	11%	
<b>Zacjeljivanje sluznice<sup>e</sup></b>	<b>54</b>	<b>13%</b>	<b>8</b>	<b>4%</b>	<b>9%</b> <b>(4,9; 12,9)<sup>g</sup></b>
Bez prethodne izloženosti blokatoru TNF-a	47/299	16%	6/151	4%	
Prethodna izloženost blokatoru TNF-a	7/130	5%	2/65	3%	

CI = interval pouzdanosti; TNF = faktor nekroze tumora

<sup>a</sup> Terapijska razlika (prilagođena za faktore stratifikacije, a to su prethodna izloženost blokatoru TNF-a i primjena kortikosteroida na početku ispitivanja).

<sup>b</sup> Klinička remisija definirana je kao podrezultat za rektalno krvarenje (engl. *rectal bleeding subscore*, RBS) = 0, podrezultat za učestalost stolice (engl. *stool frequency subscore*, SFS) ≤ 1 boda (i smanjenje za ≥ 1 boda u odnosu na početni rezultat SFS-a) i endoskopski podrezultat ≤ 1 boda bez vulnerabilnosti sluznice.

<sup>c</sup> Klinički odgovor definiran je kao smanjenje Mayo indeksa od 9 bodova za ≥ 2 boda i ≥ 35% u odnosu na početnu vrijednost i smanjenje RBS za ≥ 1 boda u odnosu na početnu vrijednost ili apsolutni RBS ≤ 1 boda.

<sup>d</sup> Endoskopsko poboljšanje definirano je kao Mayo endoskopski rezultat ≤ 1 boda bez vulnerabilnosti sluznice.

<sup>e</sup> Zacjeljivanje sluznice definirano je kao Mayo endoskopski rezultat ≤ 1 boda bez vulnerabilnosti sluznice i histološka remisija (Geboesov indeks < 2,0, što upućuje na odsutnost neutrofila u epitelu kriпти ili lamini proprijii bez povećanja broja eozinofila, bez destrukcije kriпти, erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva).

<sup>f</sup> p < 0,0001

<sup>g</sup> p < 0,001

#### *Podrezultati za rektalno krvarenje (RBS) i učestalost stolice (SFS)*

U bolesnika liječenih ozanimodom, smanjenje podrezultata za rektalno krvarenje i učestalost stolice opaženo je već u 2. tjednu (tj. 1 tjedan nakon završene potrebne 7-dnevne titracije doze). U razdoblju indukcijskog liječenja, nominalno značajno veći udio ispitanika postigao je simptomatsku remisiju, definiranu kao RBS = 0, SFS ≤ 1 i smanjenje od početne vrijednosti ≥ 1 uz ozanimod od 0,92 mg nego uz placebo u 5. tjednu (27% naspram 15%) i u 10. tjednu (37,5% naspram 18,5%).

U bolesnika u kojih su se u 10. tjednu ispitivanja TRUENORTH-I podrezultati za učestalost stolice i/ili rektalno krvarenje smanjili za najmanje 1 bod u odnosu na početnu vrijednost, ali nisu postigli klinički odgovor ili kliničku remisiju, zabilježena je povećana stopa simptomatske remisije nakon dodatnih 5 tjedana liječenja ozanimodom, 21% (26/126). Stopa simptomatske remisije u tih se bolesnika nastavila povećavati tijekom dodatnih 46 tjedana liječenja, 50% (41/82).

*TRUENORTH-M (ispitivanje terapije održavanja)*

Da bi bili randomizirani za liječenje u ispitivanju terapije održavanja (TRUENORTH-M), bolesnici su u razdoblju indukcijskog liječenja morali primiti ozanimod u dozi 0,92 mg i pokazati klinički odgovor u 10. tjednu. Bolesnici su mogli biti uključeni ili iz ispitivanja TRUENORTH-I ili iz skupine koja je primala ozanimod 0,92 mg na otvoreni način. Bolesnici su zatim (ponovno) randomizirani na dvostruko slijepi način (1:1) u skupine u kojima su primali ozanimod u dozi od 0,92 mg (n = 230) ili placebo (n = 227) tijekom 42 tjedna. Time je ispitivanje, uključujući razdoblje indukcijskog liječenja i terapije održavanja, trajalo ukupno 52 tjedna. Procjene djelotvornosti provedene su u 52. tjednu. Da bi se održala stabilnost do 52. tjedna, bila je potrebna istodobna primjena aminosalicilata. Bolesnici koji su istodobno primali kortikosteroide morali su pri uključivanju u razdoblje održavanja terapije postupno smanjivati dozu.

Pri uključivanju u ispitivanje 35% bolesnika bilo je u kliničkoj remisiji, 29% uzimalo je kortikosteroide, a 31% bolesnika prethodno je liječeno blokatorima TNF-a.

Kao što je prikazano u tablici 5, mjera primarnog ishoda bila je udio bolesnika u kliničkoj remisiji u 52. tjednu. Ključne mjere sekundarnog ishoda u 52. tjednu bile su udio bolesnika s kliničkim odgovorom, endoskopsko poboljšanje, održanje kliničke remisije u 52. tjednu u podskupini bolesnika koju su bili u remisiji u 10. tjednu, klinička remisija bez primjene kortikosteroida, zacjeljivanje sluznice i dugotrajna klinička remisija.

**Tablica 5: Udio bolesnika koji su ispunili mjere ishoda za djelotvornost u razdoblju terapije održavanja u ispitivanju TRUENORTH-M (u 52. tjednu)**

	Ozanimod 0,92 mg (N = 230)		Placebo (N = 227)		Terapijska razlika % <sup>a</sup> (95% CI)
	n	%	n	%	
<b>Klinička remisija<sup>b</sup></b>	<b>85</b>	<b>37%</b>	<b>42</b>	<b>19%</b>	<b>19%</b> <b>(10,8; 26,4)<sup>i</sup></b>
Bez prethodne izloženosti blokatoru TNF-a	63/154	41%	35/158	22%	
Prethodna izloženost blokatoru TNF-a	22/76	29%	7/69	10%	
<b>Klinički odgovor<sup>c</sup></b>	<b>138</b>	<b>60%</b>	<b>93</b>	<b>41%</b>	<b>19%</b> <b>(10,4; 28,0)<sup>i</sup></b>
Bez prethodne izloženosti blokatoru TNF-a	96/154	62%	76/158	48%	
Prethodna izloženost blokatoru TNF-a	42/76	55%	17/69	25%	
<b>Endoskopsko poboljšanje<sup>d</sup></b>	<b>105</b>	<b>46%</b>	<b>60</b>	<b>26%</b>	<b>19%</b> <b>(11,0; 27,7)<sup>j</sup></b>
Bez prethodne izloženosti blokatoru TNF-a	77/154	50%	48/158	30%	
Prethodna izloženost blokatoru TNF-a	28/76	37%	12/69	17%	
<b>Održavanje kliničke remisije u 52. tjednu u podskupini bolesnika koji su bili u remisiji u 10. tjednu<sup>e</sup></b>	<b>41/79</b>	<b>52%</b>	<b>22/75</b>	<b>29%</b>	<b>24%</b> <b>(9,1; 38,6)<sup>k</sup></b>
Bez prethodne izloženosti blokatoru TNF-a	37/64	58%	19/58	33%	
Prethodna izloženost blokatoru TNF-a	4/15	27%	3/17	18%	

<b>Klinička remisija bez primjene kortikosteroida<sup>f</sup></b>	<b>73</b>	<b>32%</b>	<b>38</b>	<b>17%</b>	<b>15%</b> <b>(7,8; 22,6)<sup>j</sup></b>
Bez prethodne izloženosti blokatoru TNF-a	55/154	36%	31/158	20%	
Prethodna izloženost blokatoru TNF-a	18/76	24%	7/69	10%	
<b>Zacjeljivanje sluznice<sup>g</sup></b>	<b>68</b>	<b>30%</b>	<b>32</b>	<b>14%</b>	<b>16%</b> <b>(8,2; 22,9)<sup>j</sup></b>
Bez prethodne izloženosti blokatoru TNF-a	51/154	33%	28/158	18%	
Prethodna izloženost blokatoru TNF-a	17/76	22%	4/69	6%	
<b>Dugotrajna klinička remisija<sup>h</sup></b>	<b>41</b>	<b>18%</b>	<b>22</b>	<b>10%</b>	<b>8%</b> <b>(2,8; 13,6)<sup>l</sup></b>
Bez prethodne izloženosti blokatoru TNF-a	37/154	24%	19/158	12%	
Prethodna izloženost blokatoru TNF-a	4/76	5%	3/69	4%	

CI = interval pouzdanosti; TNF = faktor nekroze tumora

<sup>a</sup> Terapijska razlika (prilagođena za faktore stratifikacije, a to su klinička remisija i istodobna primjena kortikosteroida u 10. tjednu).

<sup>b</sup> Klinička remisija definirana je kao RBS = 0 i SFS ≤ 1 boda (i smanjenje za ≥ 1 boda u odnosu na početni SFS) i endoskopski podrezultat ≤ 1 boda bez vulnerabilnosti sluznice.

<sup>c</sup> Klinički odgovor definiran je kao smanjenje Mayo indeksa od 9 bodova za ≥ 2 boda i ≥ 35% u odnosu na početnu vrijednost i smanjenje RBS za ≥ 1 boda u odnosu na početnu vrijednost ili apsolutni RBS ≤ 1 boda.

<sup>d</sup> Endoskopsko poboljšanje definirano je kao Mayo endoskopski rezultat ≤ 1 boda bez vulnerabilnosti sluznice.

<sup>e</sup> Održavanje remisije definirano je kao klinička remisija u 52. tjednu u podskupini bolesnika koji su bili u kliničkoj remisiji u 10. tjednu.

<sup>f</sup> Remisija bez primjene kortikosteroida definirana je kao klinička remisija u 52. tjednu bez primjene kortikosteroida tijekom ≥ 12 tjedana.

<sup>g</sup> Zacjeljivanje sluznice definirano je kao Mayo endoskopski rezultat ≤ 1 boda bez vulnerabilnosti sluznice i histološka remisija (Geboesov indeks < 2,0, što upućuje na odsutnost neutrofila u epitelu kripti ili lamini proprijii bez povećanja broja eozinofila i bez destrukcije kripti, erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva).

<sup>h</sup> Dugotrajna klinička remisija definirana je kao klinička remisija u 10. tjednu i 52. tjednu u svih bolesnika koji su bili uključeni u razdoblje održavanja terapije.

<sup>i</sup> p < 0,0001

<sup>j</sup> p < 0,001

<sup>k</sup> p = 0,0025

<sup>l</sup> p = 0,0030

### Zacjeljivanje sluznice bez primjene steroida i simptomatska remisija bez primjene steroida (2 komponente)

U 52. tjednu, među bolesnicima koji su bili neprekidno liječeni ozanimodom u dozi od 0,92 mg značajno je veći udio bolesnika postigao simptomatsku remisiju bez primjene steroida (najmanje 12 tjedana) nego bolesnici ponovno randomizirani na placebo (42,2% bolesnika na ozanimodu naspram 30,4% na placebo) i endoskopsko poboljšanje bez primjene kortikosteroida (najmanje 12 tjedana) (40,0% na ozanimodu naspram 23,3% na placebo).

### *Histološka remisija u 10. i 52. tjednu*

Histološka remisija (definirana kao Geboesov indeks < 2,0 boda) procijenjena je u ispitivanju TRUENORTH-I u 10. tjednu, a u ispitivanju TRUENORTH-M u 52. tjednu. Među bolesnicima liječenim ozanimodom u dozi od 0,92 mg, udio bolesnika koji su postigli histološku remisiju (18%) u 10. tjednu bio je značajno veći nego u bolesnika koji su primali placebo (7%). U 52. tjednu, ovaj se učinak održao uz značajno veći udio bolesnika s histološkom remisijom među bolesnicima liječenim ozanimodom u dozi od 0,92 mg (34%) nego među bolesnicima koji su primali placebo (16%).

### *Dugoročni podaci*

Bolesnici koji nisu postigli klinički odgovor na kraju razdoblja induksijskog liječenja, u kojih se odgovor izgubio u razdoblju terapije održavanja ili su završili ispitivanje TRUENORTH, bili su prikladni za uključivanje u otvoreni produžetak ispitivanja i primali su ozanimod u dozi od 0,92 mg. Među bolesnicima koji su bili uključeni u taj otvoreni produžetak ispitivanja, klinička remisija, klinički odgovor, endoskopsko poboljšanje i simptomatska remisija većinom su se održali do kraja 142. tjedna. U ovom produžetku

ispitivanja, u bolesnika s ulceroznim kolitisom nisu ustanovljeni novi razlozi za zabrinutost u pogledu sigurnosti (srednja vrijednost trajanja liječenja od 22 mjeseca).

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja ozanimoda u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u multiploj sklerozi i ulceroznom kolitisu (vidjeti dio 4.2).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Ozanimod se u ljudi opsežno metabolizira pri čemu stvara nekoliko cirkulirajućih aktivnih metabolita, uključujući dva glavna aktivna metabolita CC112273 i CC1084037 kojima su aktivnost i selektivnost za S1P<sub>1</sub> and S1P<sub>5</sub> slične onima izvornog spoja. Vrijednosti najviše koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) i površine ispod krivulje (AUC) za ozanimod, CC112273 i CC1084037 povećavale su se proporcionalno u rasponu doza ozanimoda od 0,46 mg do 0,92 mg (0,5 do 1 puta preporučena doza). Nakon primjene višestrukih doza, približno 94% izloženosti ukupnim cirkulirajućim djelatnim tvarima odnosi se na ozanimod (6%), CC112273 (73%) i CC1084037 (15%). Kad se u bolesnika s RRMS-om primjenjivala doza od 0,92 mg peroralno jednom dnevno, geometrijska sredina [koeficijent varijacije (CV%)] vrijednosti  $C_{max}$  i  $AUC_{0-24h}$  u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 231,6 pg/ml (37,2%) odnosno 4223 pg\*h/ml (37,7%) za ozanimod i 6378 pg/ml (48,4%) odnosno 132 861 pg\*h/ml (45,6%) za CC112273. Vrijednosti  $C_{max}$  i  $AUC_{0-24h}$  za CC1084037 približno su 20% onih za CC112273. Čimbenici koji utječu na CC112273 primjenjivi su i na CC1084037, jer su to metaboliti između kojih dolazi do interkonverzije. Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da među bolesnicima s relapsom MS-a ili UK-a nema značajnih razlika u tim farmakokinetičkim parametrima.

### Apsorpcija

$T_{max}$  ozanimoda približno je 6 – 8 sati.  $T_{max}$  za CC112273 približno je 10 sati. Primjena ozanimoda s visokokaloričnim obrocima s visokim udjelom masti nije utjecala na izloženost ozanimodu ( $C_{max}$  i AUC). Stoga se ozanimod može uzimati bez obzira na obroke.

### Distribucija

Srednja vrijednost (CV%) prividnog volumena distribucije za ozanimod ( $V_z/F$ ) bila je 5590 l (27%), što ukazuje na opsežnu distribuciju u tkivu. Vežanje ozanimoda za proteine ljudske plazme iznosi približno 98,2%. Vežanje CC112273 i CC1084037 za proteine ljudske plazme iznosi približno 99,8% odnosno 99,3%.

### Biotransformacija

Ozanimod se opsežno metabolizira višestrukim putevima biotransformacije uključujući aldehid dehidrogenazu i alkohol dehidrogenazu (ALDH/ADH), izooblike citokroma P450 (CYP) 3A4 i 1A1 i crijevnu mikrofloru, a nijedan enzimski sustav ne prevladava u cjelokupnom metabolizmu. Nakon ponovljenog doziranja, vrijednosti AUC-a za dva glavna aktivna metabolita CC112273 i CC1084037 veće su 13 puta odnosno 2,5 puta od onih za AUC ozanimoda. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je za stvaranje CC112273 odgovorna monoamino oksidaza tipa B (MAO-B) (putem posrednog manjeg aktivnog metabolita RP101075), dok u metabolizmu CC112273 sudjeluju CYP2C8 i oksidoreduktaze. Metabolit CC1084037 nastaje izravno iz metabolita CC112273 i reverznim metabolizmom prelazi u CC112273. Interkonverzija između ta 2 aktivna metabolita posredovana je karbonil reduktazama (CBR), aldo-keto reduktazom (AKR) 1C1/1C2 i/ili 3 $\beta$ - i 11 $\beta$ -hidroksisteroidnom dehidrogenazom (HSD).

### Eliminacija

Srednja vrijednost (CV%) prividnog oralnog klirensa ozanimoda bila je približno 192 l/h (37%). Srednja vrijednost (CV%) poluvijeka ( $t_{1/2}$ ) ozanimoda u plazmi bila je približno 21 sat (15%). Stanje dinamičke

ravnoteže ozanimoda postignuto je unutar 7 dana, s procijenjenim omjerom akumulacije nakon ponovljene peroralne primjene doze od 0,92 mg jednom dnevno od približno 2.

Srednja vrijednost (CV%) efektivnog poluvijeka ( $t_{1/2}$ ) u bolesnika s RMS-om, dobivena na temelju modela, iznosila je za CC112273 približno 11 dana (104%) pri čemu je srednja vrijednost (CV%) vremena do postizanja stanja dinamičke ravnoteže bila približno 45 dana (45%) i omjer akumulacije približno 16 (101%), što pokazuje da CC112273 prevladava u odnosu na ozanimod. Razine CC112273 i njegova izravnog, interkonvertirajućeg metabolita CC1084037 u plazmi smanjile su se paralelno u terminalnoj fazi, tako da se za oba metabolita dobila slična vrijednost  $t_{1/2}$ . Očekuje se da će postizanje stanja dinamičke ravnoteže i omjer akumulacija za CC1084037 biti slični onima za CC112273.

Nakon jedne peroralne doze od 0,92 mg [ $^{14}$ C]-ozanimoda, približno 26% odnosno 37% radioaktivnosti nađeno je u mokraći odnosno stolici, sačinjeno prvenstveno od neaktivnih metabolita. Koncentracije ozanimoda, CC112273 i CC1084037 u mokraći bile su zanemarive, što upućuje na to da bubrežni klirens nije važan put izlučivanja za ozanimod, CC112273 i CC1084037.

### Farmakokinetika u specifičnim skupinama bolesnika

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

U ispitivanju usmjerenom na oštećenje bubrežne funkcije, nakon jedne peroralne doze ozanimoda od 0,23 mg, izloženosti ( $AUC_{last}$ ) ozanimodu i metabolitu CC112273 bile su u bolesnika s krajnjim stadijem bubrežne bolesti ( $n = 8$ ) približno 27% više odnosno 23% niže nego u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom ( $n = 8$ ). Na temelju ovoga ispitivanja, bubrežno oštećenje nema klinički važne učinke na farmakokinetiku ozanimoda ili CC112273. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom nije potrebna prilagodba doze.

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

U ispitivanju usmjerenom na oštećenje jetrene funkcije, nakon jednokratne peroralne doze ozanimoda od 0,23 mg, izloženosti ( $AUC_{last}$ ) ozanimodu i metabolitu CC112273 bile su u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh A;  $n = 8$ ) približno 11% niže odnosno 31% niže nego u bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom ( $n = 7$ ). Izloženosti ( $AUC_{last}$ ) ozanimodu i metabolitu CC112273 bile su u bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh B;  $n = 8$ ) približno 27% više odnosno 33% niže nego u bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom ( $n = 8$ ). Te se razlike nisu smatrale klinički važnima.

Farmakokinetika ozanimoda nije procijenjena u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije nije potrebna prilagodba doze (Child-Pugh stadij A i B). U bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

#### *Starije osobe*

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da je izloženost metabolitu CC112273 u stanju dinamičke ravnoteže (AUC) u bolesnika starijih od 65 godina 3 – 4% veća od one u bolesnika u dobi između 45 i 65 godina, a 27% veća od one u odraslih bolesnika mlađih od 45 godina. U bolesnika starije dobi nema značajne razlike u farmakokinetici.

### Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o primjeni ozanimoda u pedijatrijskih ili adolescentnih bolesnika (u dobi < 18 godina).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U toksikološkim ispitivanjima ponovljene doze provedenim u miševa (do 4 tjedna), štakora (do 26 tjedana) i majmuna (do 39 tjedana), ozanimod je izrazito utjecao na limfni sustav (limfopenija, atrofija limfnih čvorova i smanjeni odgovor protutijela) i povećao težinu pluća i incidenciju mononuklearnih alveolarnih infiltrata, što je u skladu s njegovim primarnim djelovanjem na receptor S1P<sub>1</sub> (vidjeti dio 5.1). U ispitivanjima kronične toksičnosti pri razinama doze koja nema vidljivih štetnih učinaka, sistemske izloženosti disproporcionalnim glavnim aktivnim i perzistentnim metabolitima CC112273 i CC1084037 u ljudi (vidjeti dio 5.2), a čak i

ukupnim djelatnim tvarima u ljudi (ozanimod kombiniran sa spomenutim metabolitima) bile su niže od onih očekivanih u bolesnika pri najvišoj dozi u ljudi od 0,92 mg ozanimoda.

### Genotoksičnost i kancerogenost

Ozanimod i njegovi glavni aktivni metaboliti nisu pokazali genotoksičan potencijal *in vitro* i *in vivo*. Kancerogenost ozanimoda procijenjena je u 6-mjesečnom biološkom ispitivanju na Tg.rasH2 miševima i dvogodišnjem biološkom ispitivanju na štakorima. U dvogodišnjem biološkom ispitivanju na štakorima, tumori povezani s liječenjem nisu bili prisutni ni pri jednoj dozi ozanimoda. Međutim, izloženost metabolitima pri najvišoj ispitanoj dozi bila je 62% izloženosti u ljudi za CC112273 i 18% za CC1084037 pri najvišoj kliničkoj dozi od 0,92 mg ozanimoda.

U 6-mjesečnom ispitivanju u Tg.rasH2 miševa broj hemangiosarkoma povećao se statistički značajno i ovisno o dozi. Pri niskoj dozi (8 mg/kg na dan) incidencija hemangiosarkoma bila je statistički značajno povećana u mužjaka, a pri srednjim i visokim razinama doze (25 mg/kg na dan i 80 mg/kg na dan) i u mužjaka i u ženki u usporedbi s istodobnim kontrolnim skupinama. Za razliku od štakora i ljudi, agonističko djelovanje na receptore S1P<sub>1</sub> u miševa rezultira neprekidnom proizvodnjom placentalnog čimbenika rasta 2 (engl. *placental growth factor 2*, PLGF2) i posljedično tomu stalnim mitozama stanica vaskularnog endotela što potencijalno dovodi do pojave hemangiosarkoma uz agoniste receptora S1P<sub>1</sub> specifičnih za vrstu. Stoga hemangiosarkomi povezani s agonističkim djelovanjem na receptore S1P<sub>1</sub> u miševa mogu biti specifični za vrstu i nisu prediktor rizika u ljudi.

U ispitivanju u Tg.rasH2 miševa, drugi tumori povezani s liječenjem nisu bili prisutni ni pri jednoj dozi. Pri najnižoj ispitanoj dozi izloženost Tg.rasH2 miševa dvama disproporcionalnim glavnim aktivnim metabolitima bila je 2,95 puta za CC112273 i 1,4 puta za CC1084037 iznad izloženosti u ljudi pri najvišoj kliničkoj dozi od 0,92 mg ozanimoda.

### Reproduktivna toksičnost

Ozanimod nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki do približno 150 puta sistemske izloženosti ukupnim djelatnim tvarima (kombinacija ozanimoda i metabolita CC112273 i CC1084037) pri najvišoj dozi u ljudi od 0,92 mg ozanimoda.

Na embriofetalni razvoj štetno je utjecala terapija ozanimodom u majki, s niskim (štakori) ili odsutnim (kunići) granicama sigurnosti na temelju usporedbe sistemske izloženosti ukupnim djelatnim tvarima, rezultirajući embrionalnom smrtnošću i teratogenošću (generalizirani edem/anasarka i nepravilni položaj testisa u štakora, nepravilni položaj repnih kralježaka te malformacije velikih krvnih žila u kunića). Nalazi za krvne žile u štakora i kunića u skladu su s očekivanom farmakologijom za S1P<sub>1</sub>.

Primjena ozanimoda nije utjecala na prenatalni i postnatalni razvoj dok je izloženost bila do 5,6 puta veća od sistemske izloženosti ukupnim djelatnim tvarima pri najvišoj dozi u ljudi od 0,92 mg ozanimoda. Ozanimod i metaboliti bili su prisutni u mlijeku štakora.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična  
silicijev dioksid, koloidni bezvodni  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat

#### Ovojnica kapsule

Zeposia od 0,23 mg i 0,46 mg  
želatina

titanijev dioksid (E171)  
žuti željezov oksid (E172)  
crni željezov oksid (E172)  
crveni željezov oksid (E172)

*Zeposia od 0,92 mg*  
želatina  
titanijev dioksid (E171)  
žuti željezov oksid (E172)  
crveni željezov oksid (E172)

#### Boja za označavanje

šelak (E904)  
željezov oksid crni (E172)  
propilenglikol (E1520)  
amonijak, koncentrirana otopina (E527)  
kalijev hidroksid (E525)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blisteri od polivinilklorida (PVC)/poliklorotrifluoroetilena (PCTFE) / aluminijske folije

Pakiranje za početak liječenja: Zeposia 0,23 mg i 0,46 mg

Veličina pakiranja od 7 tvrdih kapsula (4 x 0,23 mg, 3 x 0,46 mg)

Pakiranje za terapiju održavanja: Zeposia 0,92 mg

Veličina pakiranja od 28 ili 98 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
Plaza 254  
Blanchardstown Corporate Park 2



Dublin 15, D15 T867  
Irska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pakiranje za početak liječenja - Zeposia 0,23 mg / 0,46 mg tvrde kapsule

EU/1/20/1442/001 (veličina pakiranja od 7 tvrdih kapsula)

Pakiranje za terapiju održavanja - Zeposia 0,92 mg tvrde kapsule

EU/1/20/1442/002 (veličina pakiranja od 28 tvrdih kapsula)

EU/1/20/1442/003 (veličina pakiranja od 98 tvrdih kapsula)

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. svibnja 2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

### **• Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja u promet lijeka Zeposia u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nacionalnim nadležnim tijelom uskladiti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući medije priopćavanja, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja pobrinut će se da u svakoj državi članici u kojoj se lijek Zeposia stavlja u promet svi liječnici za koje se pretpostavlja da će propisivati lijek Zeposia dobiju materijale namijenjene liječnicima koji će sadržavati sljedeće:

- informacije o tome gdje mogu naći najnoviji sažetak opisa svojstava lijeka
- kontrolni popis za liječnike
- vodič za bolesnika/njegovatelja
- karticu za bolesnice s upozorenjima koja se odnose posebno na trudnoću.

## Kontrolni popis za liječnike

Kontrolni popis za liječnike sadržavat će sljedeće ključne poruke:

- Povećanje doze na početku liječenja
  - Liječenje se započinje dozom od 0,23 mg jednom dnevno od 1. do 4. dana, zatim se doza poveća na 0,46 mg jednom dnevno od 5. do 7. dana. Nakon 7-dnevnog povećavanja doze, 8. dana počinje primjena doze od 0,92 mg jednom dnevno.
- Ponovno uvođenje terapije nakon prekida liječenja
  - Preporučuje se režim povećanja doze jednak onome opisanom Tablica 1 kada je liječenje prekinuto:
    - na 1 dan ili dulje tijekom prvih 14 dana liječenja
    - dulje od 7 uzastopnih dana između 15. i 28. dana liječenja
    - dulje od 14 uzastopnih dana nakon 28. dana liječenja.
- Ako prekid liječenja traje kraće nego što je navedeno iznad, liječenje treba nastaviti sljedećom dozom prema planu.
- Zahtjevi u pogledu praćenja bolesnika na početku liječenja:
  - Prije prve doze
    - Snimiti početni elektrokardiogram (EKG) prije prve doze lijeka Zeposia.
    - Uzeti u obzir novije (unutar posljednjih 6 mjeseci) rezultate pretraga jetrene funkcije za razine transaminaza i bilirubina.
    - Uzeti u obzir novije (unutar posljednjih 6 mjeseci ili nakon prestanka prethodne terapije) rezultate kompletne krvne slike, uključujući broj limfocita.
    - Pobrinuti se da se u bolesnika sa šećernom bolešću, uvećanom ili retinalnom bolešću u anamnezi provede oftalmološki pregled prije nego što započnu terapiju lijekom Zeposia.
    - U žena reproduktivne dobi mora biti potvrđen negativan test na trudnoću prije nego što započnu terapiju lijekom Zeposia.
  - Do 6 sati nakon prve doze u bolesnika koje je potrebno promatrati nakon prve doze
    - U bolesnika s određenim srčanim bolestima (brzina srčanih otkucaja u mirovanju < 55 otkucaja/min, AV blok drugog stupnja [Mobitz tip I] ili infarkt miokarda ili srčano zatajivanje u anamnezi):
      - pratiti 6 sati nakon prve doze lijeka Zeposia znakove i simptome simptomatske bradikardije uz mjerenje pulsa i krvnog tlaka svakoga sata
      - snimiti EKG prije i na kraju 6-satnog razdoblja praćenja.
    - Produljeno praćenje može biti potrebno u bolesnika u koji je u 6. satu od primjene doze:
      - srčana frekvencija manja od 45 otkucaja u minuti
      - srčana frekvencija najniža poslije primjene doze što upućuje na to da se još nije postiglo maksimalno smanjenje srčane frekvencije
      - postoji dokaz novonastalog AV bloka drugog ili višeg stupnja na EKG-u snimljenom 6 sati poslije doze
      - QTc interval  $\geq$  500 ms.
- Kada se terapija lijekom Zeposia započinje u bolesnika:
  - koji imaju srčani udar, cerebrovaskularnu bolest, nekontroliranu hipertenziju u anamnezi ili tešku neliječenu apneju u snu, rekurentnu sinkopu ili simptomatsku bradikardiju u anamnezi
  - u kojih postoji značajno produljenje QT intervala (QTc dulji od 500 ms) ili postoje drugi rizici za produljenje QT intervala, i u bolesnika na terapiji lijekovima koji nisu beta-blokatori i blokatori kalcijevih kanala, a koji mogu pojačati bradikardiju
  - koji uzimaju antiaritmike skupine Ia (npr. kinidin, dizopiramid) ili skupine III (npr. amiodaron, sotalol).

Prije početka terapije lijekom Zeposia potrebno je konzultirati kardiologa radi određivanja može li se sigurno započeti primjena lijeka Zeposia i radi određivanja najprikladnije strategije praćenja.

- Potreban je oprez kada se terapija lijekom Zeposia započinje u bolesnika koji uzimaju lijekove za koje je poznato da snižavaju srčanu frekvenciju.
- Lijek Zeposia kontraindiciran je u bolesnika u kojih je prisutno sljedeće:
  - stanje imunodeficijencije koje je predispozicija za sistemske oportunističke infekcije
  - teške aktivne infekcije, aktivne kronične infekcije kao što su hepatitis i tuberkuloza
  - aktivna zloćudna bolest
  - teško oštećenje jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C)
  - infarkt miokarda, nestabilna angina, moždani udar, prolazni ishemijski napadaj, dekompenzirano srčano zatajivanje koje zahtijeva hospitalizaciju ili zatajivanje srca NYHA stadij III/IV u proteklih 6 mjeseci
  - anamneza ili prisutnost AV bloka drugog stupnja tip II ili AV bloka trećeg stupnja ili sindrom bolesnog sinusa, osim ako bolesnik ima srčani elektrostimulator koji funkcionira
  - trudnoća i žene reproduktivne dobi koje ne primjenjuju učinkovitu kontracepciju
  - preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari.
- Zeposia smanjuje broj limfocita u perifernoj krvi. Kompletnu krvnu sliku (KKS) treba provjeriti u svih bolesnika prije početka (unutar 6 mjeseci ili nakon prekida prethodne terapije) i pratiti periodički tijekom terapije lijekom Zeposia. Liječenje treba prekinuti ako se potvrdi broj limfocita  $< 0,2 \times 10^9/l$ , a ponovno uvođenje lijeka Zeposia može se razmotriti ako razina dosegne  $> 0,5 \times 10^9/l$ .
- Zeposia ima imunosupresivni učinak koji u bolesnika stvara predispoziciju za rizik od infekcije, uključujući oportunističke infekcije, i može povećati rizik od razvoja zloćudnih bolesti, uključujući kožne. Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti, osobito one s istodobnim bolestima ili poznatim čimbenicima, kao što je prethodna imunosupresivna terapija. Ako se sumnja na taj rizik, potrebno je razmotriti prekid terapije od slučaja do slučaja.
  - Početak liječenja u bolesnika s teškom aktivnom infekcijom treba odgoditi dok se infekcija ne izliječi. Potrebno je razmotriti prekid liječenja kada se radi o ozbiljnim infekcijama. Terapije antineoplastcima, imunomodulatornim ili ne-kortikosteroidnim imunosupresivnim lijekovima ne smiju se primjenjivati istodobno zbog rizika od aditivnog učinka na imunostanični sustav.
  - Preporučuje se oprez zbog karcinoma bazalnih stanica i drugih neoplazmi kože. Bolesnike je potrebno upozoriti da se ne izlažu sunčevom svjetlu bez zaštite. Bolesnici ne smiju primati istodobnu fototerapiju UVB zračenjem ili fotokemoterapiju PUVA.
- Bolesnicima valja reći da tijekom ili unutar 3 mjeseca od prestanka terapije lijekom Zeposia odmah obavijeste svoje liječnike koji su propisali lijek o znakovima i simptomima infekcije.
  - U bolesnika u kojih se pojave simptomi infekcije dok primaju lijek Zeposia ili unutar 3 mjeseca od prestanka terapije, potrebno je odmah provesti dijagnostičku procjenu.
  - Propisivači trebaju biti oprezni u pogledu kliničkih simptoma uključujući neočekivane neurološke ili psihijatrijske simptome ili nalaza magnetske rezonancije koji upućuju na PML. Ako se sumnja na PML, potrebno je provesti potpuni fizikalni i neurološki pregled (uključujući moguće snimanje magnetskom rezonancijom), a terapiju lijekom Zeposia treba prekinuti sve dok se PML ne isključi. Ako se PML potvrdi, terapiju lijekom Zeposia treba trajno prekinuti.
  - Cijepljenje živim atenuiranim cjepivima treba izbjegavati tijekom terapije lijekom Zeposia i još 3 mjeseca nakon prestanka terapije. Potrebno je provjeriti status protutijela na virus *varicella zoster* (VZV) u bolesnika bez liječnički potvrđene varicele u anamnezi ili dokumentiranog cijelog ciklusa cijepljenja protiv varicele. Ako je negativan, preporučuje se cijepljenje protiv VZV-a najmanje 1 mjesec prije započinjanja terapije lijekom Zeposia.
- Lijek Zeposia kontraindiciran je tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju učinkovitu kontracepciju.
  - Negativan test na trudnoću mora biti potvrđen prije početka terapije u žena reproduktivne dobi. Test je potrebno ponavljati u odgovarajućim razmacima.

- Žene reproduktivne dobi treba prije početka liječenja upozoriti na rizike lijeka Zeposia za fetus, čemu pridonosi i kartica za bolesnice s upozorenjima koja se odnose posebno na trudnoću.
  - Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom terapije lijekom Zeposia te još najmanje 3 mjeseca nakon prestanka terapije lijekom Zeposia.
  - Primjenu lijeka Zeposia treba prekinuti 3 mjeseca prije planirane trudnoće.
  - Tijekom liječenja žena ne smije zatrudnjati. Ako se tijekom liječenja dogodi trudnoća, terapiju lijekom Zeposia treba prekinuti. Trudnici je potrebno dati medicinski savjet u pogledu rizika od štetnih učinaka na fetus povezanih s terapijom lijekom Zeposia i potrebno je provesti ultrazvučne pretrage.
  - Kada se terapija lijekom Zeposia prekine zbog postojeće ili planirane trudnoće, bolest može ponovno postati aktivna.
- Jetrenu funkciju (razine transaminaza i bilirubina) treba provjeriti u 1., 3., 6., 9. i 12. mjesecu tijekom terapije lijekom Zeposia i periodički nakon toga.
  - Tijekom terapije lijekom Zeposia potrebno je redovito pratiti krvni tlak.
  - Bolesnike s vizualnim simptomima makularnog edema treba procijeniti i, ako se makularni edem potvrdi, liječenje ozanimodom treba prekinuti. U bolesnika sa šećernom bolešću, uveitisom ili retinalnom bolešću u anamnezi potrebno je provesti oftalmološki pregled prije započinjanja liječenja ozanimodom i provoditi kontrolne procjene tijekom primanja terapije.
  - Propisivači se moraju pobrinuti da bolesnici/njegovatelji dobiju vodič za bolesnika/njegovatelja i karticu za bolesnice s upozorenjima koja se odnose posebno na trudnoću.

### **Vodič za bolesnika/njegovatelja**

Vodič za bolesnika/njegovatelja sadržavat će sljedeće ključne poruke:

- Što je Zeposia i kako djeluje.
- Što je multipla skleroza.
- Što je ulcerozni kolitis.
- Prije početka liječenja bolesnici moraju pažljivo i temeljito pročitati uputu o lijeku i čuvati je u slučaju da im ponovno zatreba tijekom liječenja.
- Važnost prijave nuspojave.
- Bolesnici moraju imati snimljen početni EKG prije nego što prime prvu dozu lijeka Zeposia.
- Lijek Zeposia ne smije se uzimati ako ste imali srčani udar, anginu, moždani udar ili mini moždani udar (prolazni ishemijski napadaj) ili određene vrste teškog srčanog zatajivanja u posljednjih 6 mjeseci ili ako imate određene vrste nepravilnih ili abnormalnih srčanih otkucaja (aritmija) – liječnik će Vam provjeriti rad srca prije početka liječenja. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijekova koji usporavaju srčanu frekvenciju. Stoga bolesnici moraju svakom liječniku s kojim dođu u kontakt reći da se liječe lijekom Zeposia.
- U bolesnika s određenim srčanim bolestima frekvenciju srca treba pratiti tijekom 6 sati ili dulje nakon primjene prve doze lijeka Zeposia, uključujući provjere pulsa i krvnog tlaka svaki sat. U tih je bolesnika također potrebno snimiti EKG prije i nakon tih 6 sati.
- Bolesnici moraju odmah prijaviti simptome koji upućuju na smanjenu srčanu frekvenciju (kao što su omaglica, vrtoglavica, mučnina ili palpitacije) nakon prve doze lijeka Zeposia.
- Bolesnici moraju obavijestiti liječnike propisivače u slučaju prekida terapije, jer će možda biti potrebno ponoviti početni režim povišenja doze, ovisno o trajanju prekida i vremenu koje je proteklo od započinjanja terapije lijekom Zeposia.
- Bolesnici moraju obavijestiti liječnike o svakom neočekivanom neurološkom i/ili psihijatrijskom simptomu/znaku (kao što su iznenadni početak jake glavobolje, smetenost, napadaji, progresivna slabost, nespretnost i promjene vida) ili ubrzanom propadanju neuroloških funkcija.
- U bolesnika koji nisu zaštićeni od virusa *varicella zoster* (vodenih kozica), a žele se zaštititi, preporučuje se provesti cijepljenje protiv virusa 1 mjesec prije početka terapije lijekom Zeposia.

- Znakovi i simptomi infekcije koje treba odmah prijaviti liječniku propisivaču tijekom i do 3 mjeseca nakon prekida terapije lijekom Zeposia.
- Svaki simptom oštećenja vida treba odmah prijaviti liječniku propisivaču tijekom i do 3 mjeseca nakon prekida terapije lijekom Zeposia.
- Lijek Zeposia ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće ili u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju učinkovitu kontracepciju. Žene reproduktivne dobi moraju:
  - biti upoznate s ozbiljnim rizicima za fetus
  - imati negativan test na trudnoću prije nego što počnu terapiju lijekom Zeposia; test se mora ponavljati u odgovarajućim razmacima
  - biti upoznate s potrebom primjene učinkovite kontracepcije tijekom i još najmanje 3 mjeseca nakon prekida terapije lijekom Zeposia
  - biti upoznate s mogućim povratkom aktivnosti bolesti kada se terapija lijekom Zeposia prekine zbog postojeće ili planirane trudnoće
  - odmah prijaviti liječniku propisivaču svaku (namjeravanu ili slučajnu) trudnoću tijekom liječenja i još do 3 mjeseca nakon prekida terapije lijekom Zeposia, a ako je potrebno, trudnici valja ponuditi ultrazvučnu pretragu.
- Pretrage funkcije jetre treba provesti prije početka liječenja; provjeru jetrene funkcije treba provesti u 1., 3., 6., 9. i 12. mjesecu tijekom terapije lijekom Zeposia i periodički poslije toga.
- Tijekom terapije lijekom Zeposia potrebno je redovito pratiti krvni tlak.
- Lijek Zeposia može povećati rizik od raka kože. Bolesnici moraju ograničiti izlaganje sunčevu svjetlu i UV (ultraljubičastom) svjetlu nošenjem zaštitne odjeće i nanošenjem zaštitnih krema (s visokim faktorom zaštite od sunca).

#### **Kartica za bolesnice s upozorenjima koja se odnose posebno na trudnoću**

Kartica za bolesnice s upozorenjima koja se odnose posebno na trudnoću (za žene reproduktivne dobi) mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Lijek Zeposia kontraindiciran je tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju učinkovitu kontracepciju.
  - Liječnici će omogućiti savjetovanje o teratogenom riziku od lijeka Zeposia prije započinjanja liječenja i redovito poslije toga te o potrebnim mjerama za minimizaciju tog rizika.
  - Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju dok su na terapiji lijekom Zeposia i još 3 mjeseca nakon prekida liječenja.
  - Potrebno je provesti test na trudnoću i liječnik propisivač mora potvrditi negativan rezultat prije početka liječenja. Test treba ponavljati u odgovarajućim vremenskim razmacima.
  - Ako žena zatrudni tijekom liječenja, primjenu ozanimoda treba prekinuti. Trudnici je potrebno dati medicinski savjet u pogledu rizika od štetnih učinaka na fetus povezanih s terapijom lijekom Zeposia i potrebno je provesti ultrazvučne pretrage.
  - Terapiju lijekom Zeposia treba prekinuti 3 mjeseca prije planirane trudnoće
- Kada se terapija lijekom Zeposia prekine zbog postojeće ili planirane trudnoće, bolest može ponovno postati aktivna.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Pakiranje za početak liječenja s terapijom za 1 tjedan

### 1. NAZIV LIJEKA

Zeposia 0,23 mg tvrde kapsule  
Zeposia 0,46 mg tvrde kapsule  
ozanimod

### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula od 0,23 mg sadrži 0,23 mg ozanimoda (u obliku klorida).  
Jedna tvrda kapsula od 0,46 mg sadrži 0,46 mg ozanimoda (u obliku klorida).

### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

Pakiranje za početak liječenja  
Jedno pakiranje od 7 tvrdih kapsula za liječenje od 1 tjedna sadrži:  
4 tvrde kapsule od 0,23 mg  
3 tvrde kapsule od 0,46 mg

### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.  
1. tjedan  
Od 1. do 7. dana  
Dnevnu dozu pogledajte na kartici.

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

### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

### 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH  
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/20/1442/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zeposia 0,23 mg  
Zeposia 0,46 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**Blister u pakiranju za početak liječenja**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zeposia 0,23 mg tvrde kapsule

Zeposia 0,46 mg tvrde kapsule

ozanimod

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bristol-Myers Squibb

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zeposia 0,92 mg tvrde kapsule  
ozanimod

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula od 0,92 mg sadrži 0,92 mg ozanimoda (u obliku klorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula

28 tvrdih kapsula

98 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu kroz usta.

Dodati QR kod

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

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/20/1442/002 (veličina pakiranja od 28 tvrdih kapsula)  
EU/1/20/1442/003 (veličina pakiranja od 98 tvrdih kapsula)

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Zeposia 0,92 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Zeposia 0,92 mg tvrde kapsule  
ozanimod

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Bristol-Myers Squibb

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**



## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Zeposia 0,23 mg tvrde kapsule**

**Zeposia 0,46 mg tvrde kapsule**

**Zeposia 0,92 mg tvrde kapsule**

ozanimod

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Zeposia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Zeposia
3. Kako uzimati lijek Zeposia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Zeposia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Zeposia i za što se koristi

Zeposia sadrži djelatnu tvar ozanimod koja pripada skupini lijekova koji mogu smanjiti broj bijelih krvnih stanica (limfocita) koje slobodno cirkuliraju u tijelu.

Lijek Zeposia namijenjen je za liječenje sljedećih bolesti:

- multipla skleroza
- ulcerozni kolitis.

#### Multipla skleroza

Lijek Zeposia namijenjen je za liječenje odraslih bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (RRMS) u kojih je bolest aktivna.

- Multipla skleroza je bolest kod koje imunosni sustav (obrambeni sustav tijela koji uključuje i bijele krvne stanice) pogrešno napada zaštitnu ovojnicu živčanih vlakana u mozgu i leđnoj moždini. To zaustavlja ispravan rad živaca i može rezultirati simptomima kao što su: utrnulost, teškoće pri hodanju, problemi s vidom i ravnotežom.
- Kod relapsno-remitirajuće multiple skleroze, nakon napada na živčane stanice slijede razdoblja oporavka. Tijekom razdoblja oporavka simptomi mogu nestati, ali neke se tegobe mogu zadržati.

Zeposia pomaže zaštititi živčana vlakna od napada sprječavajući da određene bijele krvne stanice dospiju do mozga i kralježnice gdje bi mogle uzrokovati upalu i oštetiti zaštitne ovojnice živčanih vlakana.

#### Ulcerozni kolitis

Lijek Zeposia namijenjen je za liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa.

- Ulcerozni kolitis upalna je bolest crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako se pokaže da niste dovoljno dobro reagirali na te druge lijekove ili ih ne podnosite, dobit ćete lijek Zeposia kako bi se smanjili znakovi i simptomi bolesti.

Zeposia pomaže smanjiti upalu kod ulceroznog kolitisa sprječavajući da određene bijele krvne stanice dopiju do crijevne sluznice.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Zeposia

### Nemojte uzimati lijek Zeposia:

- ako ste alergični na ozanimod ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako Vam je liječnik rekao da imate jako oslabljen imunostni sustav
- ako ste imali srčani udar, anginu pektoris, moždani udar ili mali (mini) moždani udar (naziva se i prolazni ishemijski napadaj) ili određene vrste teškog srčanog zatajivanja u proteklih 6 mjeseci
- ako imate određene vrste nepravilnih ili abnormalnih srčanih otkucaja (aritmija) – liječnik će Vam provjeriti rad srca prije početka liječenja
- ako imate tešku infekciju kao što je hepatitis ili tuberkuloza
- ako imate karcinom
- ako imate velike tegobe s jetrom
- ako ste trudni ili biste mogli zatrudnjeti, a ne primjenjujete učinkovitu kontracepciju.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Zeposia ako:

- imate usporene srčane otkucaje ili uzimate ili ste nedavno uzimali lijekove koji usporavaju brzinu srčanih otkucaja (kao što su beta-blokatori ili blokatori kalcijevih kanala)
- imate teške neliječene probleme s disanjem dok spavate (teška apneja u snu)
- imate tegobe s jetrom
- imate infekciju
- imate niske razine jedne vrste bijelih krvnih stanica - nazivaju se limfociti
- nikada niste imali ili niste sigurni jeste li imali vodene kozice
- nedavno ste se cijepili ili se planirate cijepiti
- opažate ili drugi kod Vas opažaju pogoršanje simptoma multiple skleroze, kao i pojavu novih ili nepoznatih simptoma. To može biti zbog rijetke infekcije mozga koja se naziva „progresivna multifokalna leukoencefalopatija“ (PML).
- ako ste ikada imali problema s vidom ili druge simptome nakupljanja tekućine u središnjem dijelu mrežnice koji se naziva makula (stanje koje se naziva makularni edem)
- imate upalu oka (uveitis)
- imate šećernu bolest (što može uzrokovati probleme s očima)
- imate tešku bolest pluća (plućna fibroza ili kronična opstruktivna plućna bolest).

Prije nego što počnete uzimati lijek Zeposia, liječnik će Vam provjeriti srce snimanjem elektrokardiograma (EKG).

Ako imate određene bolesti srca, liječnik će Vas pratiti najmanje prvih 6 sati nakon prve doze.

Budući da lijek Zeposia može povisiti krvni tlak, liječnik će Vam možda htjeti redovito provjeravati krvni tlak.

Dok uzimate lijek Zeposia (i do 3 mjeseca nakon što ga prestanete uzimati) možete lakše dobiti infekcije. Svaka infekcija koju već imate može se pogoršati. Ako Vam se razvije infekcija, obratite se liječniku.

Tijekom liječenja lijekom Zeposia, ako se pojave poremećaji vida, progresivna slabost, nespretnost, gubitak pamćenja ili smetenost ili ako imate multiplu sklerozu i mislite da se bolest sve više pogoršava, odmah se

obratite svom liječniku. Ovi simptomi mogu biti posljedica progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), rijetke infekcije mozga koja može dovesti do teške onesposobljenosti ili smrti.

Odmah se obratite liječniku ako Vam se tijekom terapije lijekom Zeposia pojavi jaka glavobolja, osjetite smetenost ili imate napadaje i gubitak vida. Ti simptomi mogu ukazivati na sindrom koji se naziva „sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije“ (PRES).

Budući da lijek Zeposia može povećati rizik od raka kože, morate ograničiti svoje izlaganje suncu i UV (ultraljubičastom) svjetlu nošenjem zaštitne odjeće i redovitim nanošenjem zaštitnih krema (s visokim zaštitnim faktorom).

#### Žene reproduktivne dobi

Ako se uzima u trudnoći, lijek Zeposia može naškoditi nerođenom djetetu. Prije nego što počnete terapiju lijekom Zeposia, liječnik će Vam objasniti rizik i zatražiti da napravite test na trudnoću kako bi se potvrdilo da niste trudni. Liječnik će Vam dati karticu na kojoj se objašnjava zašto ne smijete zatrudnjeti dok uzimate lijek Zeposia. Tamo je objašnjeno i što trebate poduzeti kako biste izbjegli trudnoću dok uzimate lijek Zeposia. Morate primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon prestanka liječenja (pogledajte dio „*Trudnoća i dojenje*“).

Ako se nešto od toga odnosi na Vas, obratite se liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete lijek Zeposia.

#### **Pogoršanje multiple skleroze nakon prestanka terapije lijekom Zeposia**

Odmah obavijestite liječnika ako mislite da Vam se multipla skleroza pogoršala nakon što ste prestali s terapijom lijekom Zeposia (pogledajte u dijelu 3 pod naslovom „*Ako prestanete uzimati lijek Zeposia*“).

#### **Djeca i adolescenti**

Ovaj lijek nemojte davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina. To je zbog toga što primjena lijeka Zeposia nije ispitana u djece i adolescenata.

#### **Drugi lijekovi i Zeposia**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je potrebno zbog toga što lijek Zeposia može utjecati na način na koji djeluju neki drugi lijekovi. Također, neki drugi lijekovi mogu utjecati na način na koji djeluje lijek Zeposia.

Posebice, prije nego što uzmete lijek Zeposia, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli neki od sljedećih lijekova:

- lijekove koji potiskuju ili mijenjaju imunosni sustav (npr. ciklosporin),
- lijekove koji se primjenjuju u liječenju multiple skleroze kao što su alemtuzumab, beta-interferon, dimetilfumarat, glatirameracetat, mitoksantron, natalizumab ili teriflunomid
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje ulceroznog kolitisa kao što su azatioprin i 6-merkaptopurin
- gemfibrozil za smanjenje razina masnoća ili kolesterola u krvi
- klopidogrel, lijek koji sprječava nastanak krvnih ugrušaka
- rifampicin, antibiotik za liječenje tuberkuloze i drugih ozbiljnih infekcija
- lijekove koji se nazivaju inhibitori monoaminooksidaze za liječenje depresije (npr. fenelzin) ili Parkinsonove bolesti (npr. selegilin)
- lijekove koji usporavaju brzinu srčanih otkucaja (kao što su beta-blokatori ili blokatori kalcijevih kanala)
- određene vrste cjepiva. Živa oslabljena cjepiva treba izbjegavati tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon toga.

#### **Trudnoća i dojenje**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

### Trudnoća

Nemojte uzimati lijek Zeposia tijekom trudnoće, ako pokušavate zatrudnjati ili ako ste žena koja bi mogla zatrudnjati i ne primjenjujete učinkovitu kontracepciju. Postoji rizik da bi lijek Zeposia, ako se uzima u trudnoći, mogao naškoditi nerođenom djetetu. Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjati, liječnik će Vam reći da postoji taj rizik prije nego što počnete terapiju lijekom Zeposia i zatražit će da napravite test na trudnoću kako bi se potvrdilo da niste trudni. Morate primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon prestanka liječenja. Upitajte liječnika koje su pouzdane metode kontracepcije.

Liječnik će Vam dati karticu koja sadrži objašnjenje zašto ne smijete zatrudnjati dok uzimate lijek Zeposia.

Ako ipak zatrudnite dok uzimate lijek Zeposia, odmah o tome obavijestite liječnika. Liječnik će donijeti odluku o prekidu liječenja (pogledajte u dijelu 3 pod naslovom „*Ako prestanete uzimati lijek Zeposia*“). Bit ćete pod specijaliziranim prenatalnim praćenjem.

### Dojenje

Ne smijete dojiti dok uzimate lijek Zeposia. Zeposia može prijeći u majčino mlijeko i za dijete postoji rizik od ozbiljnih nuspojava.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Zeposia ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **Zeposia sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati lijek Zeposia**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

### **Koliko lijeka uzeti**

Kako bi se smanjio bilo kakav učinak u obliku usporavanja srčanih otkucaja, kada počnete uzimati lijek Zeposia morate uzeti malu dozu i postupno je povećavati.

- Dobit ćete „pakiranje za početak liječenja“ koje će Vam pomoći da počnete liječenje na taj način. Ono sadrži:
  - 4 svijetlo sive kapsule koje sadrže 0,23 mg ozanimoda. Uzmite po jednu od njih od 1. do 4. dana terapije.
  - 3 svijetlo sive i narančaste kapsule koje sadrže 0,46 mg ozanimoda. Uzmite po jednu od njih 5., 6. i 7. dana.
- Kada potrošite „pakiranje za početak liječenja“, 8. dana i kasnije, počete uzimati narančaste kapsule iz „pakiranja za terapiju održavanja“ koje sadrže preporučenu dozu od 0,92 mg ozanimoda. Redovitu terapiju nastavite uzimanjem jedne kapsule od 0,92 mg svaki dan.

### **Kako uzimati lijek Zeposia**

- Lijek Zeposia je namijenjen za primjenu kroz usta.
- Kapsulu progutajte cijelu.
- Kapsulu možete uzeti s hranom ili bez nje.

### **Ako uzmete više lijeka Zeposia nego što ste trebali**

Ako uzmete više lijeka Zeposia nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka i ovu uputu.

### **Ako ste zaboravili uzeti lijek Zeposia**

- Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka Zeposia, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako ste se zaboravljene

doze sjetili na kraju dana, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu u svoje uobičajeno vrijeme.

- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.
- Ako tijekom prvih 14 dana početka terapije lijekom Zeposia propustite jednu ili više doza, obratite se liječniku radi savjeta kako da nastavite liječenje.

#### **Ako prestanete uzimati lijek Zeposia**

- Nemojte prestati uzimati lijek Zeposia prije nego što o tome porazgovarate s liječnikom.
- Obratite se liječniku za savjet kako da nastavite liječenje ako lijek Zeposia niste uzimali:
  - 1 dan ili dulje tijekom prvih 14 dana liječenja
  - dulje od 7 uzastopnih dana između 15. i 28. dana liječenja
  - dulje od 14 uzastopnih dana nakon 28. dana liječenja.

Morat ćete ponovno početi s „pakiranjem za početak liječenja“.

Lijek Zeposia zadržat će se u Vašem tijelu do 3 mjeseca nakon što ga prestanete uzimati. Za to vrijeme i broj bijelih krvnih stanica (limfocita) može ostati nizak, a nuspojave opisane u ovoj uputi (pogledajte u dijelu 4 pod naslovom „*Moguće nuspojave*“) i dalje se mogu pojaviti.

Odmah obavijestite liječnika ako mislite da Vam se multipla skleroza pogoršala nakon što ste prestali s terapijom lijekom Zeposia.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4.   Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Ozbiljne nuspojave**

Odmah se obratite liječniku ili ljekarniku ako primijetite bilo koju od ozbiljnih nuspojava navedenih u nastavku:

- **Često:** mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba
  - mala brzina srčanih otkucaja
  - infekcija mokraćnog sustava
  - porast krvnog tlaka
- **Manje često:** mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 osoba
  - alergijska reakcija – znakovi mogu uključivati osip
- **Rijetko:** mogu se pojaviti u manje od 1 na 1000 osoba
  - infekcija mozga koja se naziva progresivna multifokalna leukoencefalopatija (vidjeti dio 2)

### **Ostale nuspojave**

Obratite se liječniku ili ljekarniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- **Vrlo često:** mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba
  - infekcije nosa ili nosnica, nosne šupljine, usta, ždrijela (farinks) ili glasnica (larinks) uzrokovane virusima
  - niska razina jedne vrste bijelih krvnih stanica - nazivaju se limfociti
- **Često:** mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba
  - upala grla (faringitis)
  - respiratorna infekcija (znak infekcije pluća)
  - herpes zoster

- herpes simpleks ili ranice po ustima (oralni herpes)
- glavobolja
- pad krvnog tlaka
- oticanje, posebno gležnja i stopala, zbog zadržavanja tekućine (periferni edem)
- povišene razine jetrenih enzima na pretragama krvi (znak tegoba s jetrom) ili žuta boja kože, sluznica ili očiju (žutica)
- abnormalnosti pluća koje mogu dovesti do nedostatka zraka
- **Manje često:** mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 osoba
  - zamagljen vid (makularni edem)

### Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek Zeposia

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvo oštećenje ili znakove pokušaja otvaranja pakiranja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Zeposia sadrži

- Djelatna tvar je ozanimod.
  - *Zeposia 0,23 mg tvrde kapsule*  
Jedna tvrda kapsula sadrži 0,23 mg ozanimoda (u obliku klorida).
  - *Zeposia 0,46 mg tvrde kapsule*  
Jedna tvrda kapsula sadrži 0,46 mg ozanimoda (u obliku klorida).
  - *Zeposia 0,92 mg tvrde kapsule*  
Jedna tvrda kapsula sadrži 0,92 mg ozanimoda (u obliku klorida).
- Drugi sastojci su:
  - *sadržaj kapsule:*  
mikrokristalična celuloza, koloidni bezvodni silicijev dioksid, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat
  - *ovojnica kapsule:*
    - Jedna kapsula od 0,23 mg sadrži želatinu, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).
    - Jedna kapsula od 0,46 mg sadrži želatinu, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).
    - Jedna kapsula od 0,92 mg sadrži želatinu, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).
  - *tinta za označavanje:* željezov oksid crni (E172), šelak (E904), propilenglikol (E1520), koncentrirana otopina amonijaka (E527), kalijev hidroksid (E525).

### **Kako Zeposia izgleda i sadržaj pakiranja**

- Zeposia 0,23 mg tvrda kapsula, 14,3 mm, ima svijetlo sivu neprozirnu kapicu i tijelo, s oznakom „OZA“ otisnutom crnom tintom na kapici i „0.23 mg“ na tijelu.
- Zeposia 0,46 mg tvrda kapsula, 14,3 mm, ima narančastu neprozirnu kapicu i svijetlo sivo neprozirno tijelo, s oznakom „OZA“ otisnutom crnom tintom na kapici i „0.46 mg“ na tijelu.
- Zeposia 0,92 mg tvrda kapsula, 14,3 mm, ima narančastu neprozirnu kapicu i tijelo, s oznakom „OZA“ otisnutom crnom tintom na kapici i „0.92 mg“ na tijelu.

### Veličine pakiranja

- Pakiranje za početak liječenja uključuje pakiranje u ovitku koje sadrži 7 tvrdih kapsula: 4 x 0,23 mg tvrde kapsule i 3 x 0,46 mg tvrde kapsule.
- Pakiranje za terapiju održavanja sadrži 28 x 0,92 mg tvrdih kapsula ili 98 x 0,92 mg tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

### **Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

### **Ostali izvori informacija**

Detaljne i ažurirane informacije o ovom lijeku dostupne su skeniranjem QR koda koji se nalazi na vanjskom pakiranju pametnim telefonom. Iste informacije dostupne su i na sljedećoj internetskoj stranici:  
[www.zeposia-eu-pil.com](http://www.zeposia-eu-pil.com).

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:  
<http://www.ema.europa.eu>.