

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zeposia 0.23 mg kapsuli ibsin
Zeposia 0.46 mg kapsuli ibsin
Zeposia 0.92 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Zeposia 0.23 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha ozanimod hydrochloride ekwivalenti għal 0.23 mg ta' ozanimod.

Zeposia 0.46 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha ozanimod hydrochloride ekwivalenti għal 0.46 mg ta' ozanimod.

Zeposia 0.92 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha ozanimod hydrochloride ekwivalenti għal 0.92 mg ta' ozanimod.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Zeposia 0.23 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa opaka ta' lewn griż ċar, 14.3 mm, b'"OZA" stampata fuq it-tapp b'linka sewda u "0.23 mg" fuq il-korp.

Zeposia 0.46 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa b'korp opak ta' lewn griż ċar u għatu opak ta' lewn oranġjo, 14.3 mm, b'"OZA" stampata fuq it-tapp b'linka sewda u "0.46 mg" fuq il-korp.

Zeposia 0.92 mg kapsuli ibsin

Kapsula iebsa opaka ta' lewn oranġjo, 14.3 mm, b'"OZA" stampata fuq it-tapp b'linka sewda u "0.92 mg" fuq il-korp.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Sklerozi multipla

Zeposia hu indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti li għandhom sklerozi multipla li tirkadi u tbatti (RRMS, *relapsing remitting multiple sclerosis*) b'marda attiva skont kif definita minn karatteristiċi kliniċi jew dawk li jhorgu mit-tehid tal-immagni.

Kolite ulċerattiva

Zeposia hu indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti li għandhom kolite ulċerattiva (UC - *ulcerative colitis*) attiva b'mod minn moderat sa sever li kellhom rispons inadegwat, ma baqghux jirrispondu, jew li kellhom intolleranza għat-terapija konvenzjonali jew għal xi sustanza bijoloġika.

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda taht is-superviżjoni ta' tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġar ta' sklerozi multipla (MS, *multiple sclerosis*) jew kolite ulċerattiva (UC).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 0.92 mg ta' ozanimod darba kuljum.

Il-kors taż-żieda fid-doża inizjali ta' ozanimod minn Jum 1 sa Jum 7 hu meħtieġ u huwa muri f'Tabella 1 hawn taht. Wara ż-żieda fid-doża fuq 7 ijiem, id-doża ta' darba kuljum hi 0.92 mg, minn Jum 8 'il quddiem.

Tabella 1: Kors taż-żieda fid-doża

Jiem 1 – 4	0.23 mg darba kuljum
Jiem 5 – 7	0.46 mg darba kuljum
Jum 8 u wara	0.92 mg darba kuljum

Il-bidu mill-ġdid tat-terapija wara interruzzjoni fit-trattament

L-istess kors taż-żieda fid-doża deskritt f'Tabella 1 hu rakkomandat meta t-trattament jiġi interrott għal:

- jum wiehed jew aktar matul l-ewwel 14-il jum tat-trattament.
- aktar minn 7 ijiem konsekuttivi bejn Jum 15 u Jum 28 tat-trattament.
- aktar minn 14-il jum konsekuttiv wara Jum 28 tat-trattament.

Jekk it-trattament jiġi mwaqqaf għal perjodu ta' żmien iqsar minn dan t'hawn fuq, it-trattament għandu jitkompla bid-doża li jmiss kif ippjanat.

Popolazzjonijiet speċjali

Adulti li jkollhom aktar minn 55 sena u l-popolazzjoni anzjana

Hemm *data* limitata dwar pazjenti RRMS li jkollhom > 55 sena u dwar pazjenti b'UC li jkollhom ≥ 65 sena. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti li jkollhom aktar minn 55 sena. Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela f'pazjenti b'MS li jkollhom aktar minn 55 sena u pazjenti b'UC li jkollhom aktar minn 65 sena, peress li hemm *data* limitata u hemm potenzjal għal riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi f'din il-popolazzjoni, speċjalment bi trattament fit-tul (ara sezzjoni 5.1 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti li jkollhom indeboliment hafif jew moderat tal-fwied (Child-Pugh klassi A u B).

Ozanimod ma kienx evalwat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied. Għalhekk, pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh klassi Ċ) ma jridux jiġu ttrattati b'ozanimod (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Zeposia fit-tfal u adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Il-kapsuli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Stat ta' immunodeficienza (ara sezzjoni 4.4).
- Pazjenti li fl-aħħar 6 xhur esperjenzaw infart mijokardijaku (MI, *myocardial infarction*), angina instabbli, puplesija, attakk iskemiku li jgħaddi (TIA, *transient ischaemic attack*), insuffiċjenza tal-qalb dekumpensata li tehtieg li wiehed jiddaħhal l-isptar jew insuffiċjenza tal-qalb ta' Klassi III/IV tan-New York Heart Association (NYHA).
- Pazjenti bi storja medika jew preżenza ta' imblokk atriyoventrikulari (AV, *atrioventricular block*) tat-tieni grad ta' Tip II jew imblokk AV tat-tielet grad jew sindrome tas-sinus marid sakemm il-pazjent m'għandux pacemaker li jiffunzjona.
- Infezzjonijiet attivi severi, infezzjonijiet kroniċi attivi bħal epatite u tuberkułożi (ara sezzjoni 4.4).
- Tumuri malinni attivi.
- Indeboliment epatiku sever (Child-Pugh klassi Ċ).
- Matul it-tqala u f'nisa li jistgħu johorgu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni effettiva (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Bradiarritmija

Bidu tat-trattament b'ozanimod

Qabel ma jinbeda t-trattament b'ozanimod, għandha tinkiseb ECG ta' kull pazjent sabiex jiġi ddeterminat jekk hemmx xi anormalitajiet kardijaċi li kienu hemm minn qabel. F'pazjenti b'ċerti kundizzjonijiet li kienu hemm minn qabel, huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ tal-ewwel doża (ara taħt).

Il-bidu tat-trattament b'ozanimod jista' jirriżulta fi tnaqqis li jgħaddi fir-rata tat-taħbit tal-qalb (HR, *heart rate*) (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1), u għalhekk għandu jiġi segwit il-kors taż-żieda fid-doża inizjali biex tintlaħaq id-doża tal-manteniment (0.92 mg) f'jum 8 (ara sezzjoni 4.2).

Wara d-doża inizjali ta' ozanimod ta' 0.23 mg, it-tnaqqis fl-HR (HR, *rata ta' taħbit tal-qalb*) beda f'Siegħa 4, bl-akbar tnaqqis medju f'Siegħa 5, u b'ritorn lejn il--linja bażi f'Siegħa 6. Bi tkompli taż-żieda fid-doża, ma kien hemm l-ebda tnaqqis fl-HR li kien klinikament rilevanti. Rati tat-taħbit tal-qalb ta' inqas minn 40 taħbita fil-minuta ma kinux osservati. Jekk ikun neċessarju, it-tnaqqis fl-HR ikkawżat minn ozanimod jista' jitregġa' lura permezz ta' doži parenterali ta' atropine jew isoprenaline. Wiehed għandu joqgħod attent meta ozanimod jinbeda f'pazjenti li qed jirċievu trattament b'imblokkatur-beta jew b'imblokkatur tal-kanal tal-kalċju (eż. diltiazem u verapamil) minhabba l-potenzjal għal effetti addittivi fuq it-tnaqqis tal-HR. Trattament b'imblokkatur-beta u imblokkatur tal-kanal tal-kalċju jista' jinbeda f'pazjenti li qed jirċievu doži stabbli ta' ozanimod. L-għoti flimkien ta' ozanimod f'pazjenti li qed jiehdu imblokkatur beta flimkien ma' imblokkatur tal-kanal tal-kalċju ma ġiex studjat (ara sezzjoni 4.5).

Monitoraġġ tal-ewwel doża f'pazjenti b'ċerti kundizzjonijiet tal-qalb li jkunu hemm minn qabel Minhabba r-riskju ta' tnaqqis li jgħaddi fl-HR meta jinbeda ozanimod, hu rakkomandat li jsir monitoraġġ tal-ewwel doża għal 6 sigħat għal sinjali u sintomi ta' bradikardija sintomatika f'pazjenti b'HR waqt is-serħan ta' <55 bpm, imblokk AV tat-tieni grad [Mobitz tip I] jew storja medika ta' infart mijokardijaku jew insuffiċjenza tal-qalb (ara sezzjoni 4.3).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'kejl kull siegħa tal-polz u l-pressjoni tad-demem matul dan il-perjodu ta' 6 sigħat. Huwa rakkomandat li ssir ECG qabel u fi tmiem dan il-perjodu ta' 6 sigħat. Huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ addizzjonali fil-pazjenti jekk 6 sigħat wara d-doża:

- ir-rata tat-tahbit tal-qalb hi inqas minn 45 bpm
- ir-rata tat-tahbit tal-qalb tkun fl-inqas valur wara d-doża, li tissuggerixxi li t-tnaqqis massimu fl-HR jista' jkun li għadu ma sehħx
- hemm evidenza ta' bidu ġdid ta' imblokk AV tat-tieni grad jew oghla fl-ECG ta' 6 sigħat wara d-doża
- l-intervall ta' QTc ikun ≥ 500 msec

F'dawn il-każijiet, għandu jinbeda mmanigġjar xieraq u għandha tkompli l-osservazzjoni sakemm is-sintomi/sejbiet ikunu ġew riżolti. Jekk ikun mehtiegħ trattament mediku, il-monitoraġġ għandu jitkompla matul il-lejl, u għandu jiġi ripetut perjodu ta' monitoraġġ ta' 6 sigħat wara t-tieni doża ta' ozanimod.

Għandu jinkiseb il-parir ta' kardjologu qabel jinbeda ozanimod fil-pazjenti li ġejjin sabiex jiġi deċiż jekk ozanimod jistax jinbeda mingħajr periklu u biex tiġi ddeterminata l-istrateġija ta' monitoraġġ l-aktar xierqa

- storja medika ta' waqfien tal-qalb, mard ċerebrovaskulari, pressjoni għolja mhux ikkontrollata, jew apnea tal-irqad mhux ittrattata severa, storja medika ta' sinkope jew bradikardija sintomatika rikorrenti;
- titwil sinifikanti fl-intervall QT li jkun hemm minn qabel (QTc akbar minn 500 msec) jew riskji oħra għat-titwil tal-QT, u pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali minbarra imblokkaturi beta u imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju li jistgħu jippotenzjaw il-bradikardija;
- Pazjenti fuq prodotti mediċinali kontra l-arritmija ta' klassi Ia (eż. quinidine, disopyramide) jew klassi III (eż. amiodarone, sotalol), li ġew assoċjati ma' każijiet ta' torsades de pointes f'pazjenti bi bradikardija, ma ġewx studjati b'ozanimod.

Funzjoni tal-fwied

Židiet fl-aminotransferases jistgħu jsehħu f'pazjenti li jkunu qed jirċievu ozanimod (ara sezzjoni 4.8). Livelli riċenti (jiġifieri fl-aħħar 6 xhur) ta' transaminases u bilirubina għandhom ikunu disponibbli qabel jinbeda t-trattament b'ozanimod. Fin-nuqqas ta' sintomi kliniċi, il-livelli ta' transaminases u bilirubina fil-fwied għandhom jiġu mmonitorjati f'Xhur 1, 3, 6, 9 u 12 tat-terapija u minn żmien għal żmien wara. Jekk it-transaminases fil-fwied jidiedu għal aktar minn 5 darbiet l-ULN (*upper limit of normal* - il-livell massimu tan-normal), għandu jibda jsir monitoraġġ aktar frekwenti. Jekk jiġu kkonfermati livelli ta' transaminases fil-fwied ta' aktar minn 5 darbiet l-ULN, it-trattament b'ozanimod għandu jiġi interrott u għandu jerġa' jinbeda biss ladarba l-valuri tat-transaminases fil-fwied jerġgħu lura għan-normal.

Pazjenti li jiżviluppaw sintomi li jissuggerixxu disfunzjoni fil-fwied, bħal nawsja, rimettar, uġiġh addominali, għeja, anoressija, jew suffeġra u/jew awrina skura mhux spjegati, għandu jkollhom l-enzimi tal-fwied iċċekkjati u ozanimod għandu jitwaqqaf jekk tiġi kkonfermata hsara sinifikanti fil-fwied. Il-bidu mill-ġdid tat-terapija se jiddependi fuq jekk tkunx determinata kawża oħra għall-hsara fil-fwied u fuq il-benefiċċji għall-pazjent tal-bidu mill-ġdid tat-terapija kontra r-riskji tar-rikorrenza tad-disfunzjoni fil-fwied.

Pazjenti b'mard tal-fwied li jkun hemm minn qabel jistgħu jkunu f'riskju miżjud li jiżviluppaw livelli oghla ta' enzimi tal-fwied meta jieħdu ozanimod (ara sezzjoni 4.2).

Ozanimod ma ġiex studjat f'pazjenti bi hsara severa tal-fwied li kien hemm minn qabel (Child-Pugh klassi C) u ma jridx jintuza f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.3).

Effetti immunosoppressivi

Ozanimod għandu effett immunosoppressiv li jippreddisponi lill-pazjenti għal riskju ta' infezzjoni, inklużi infezzjonijiet opportunistiċi, u jista' jżid ir-riskju li wiehed jiżviluppa tumuri malinni, inklużi dawk tal-ġilda. It-tobba għandhom jimmonitorjaw lill-pazjenti b'attenzjoni, speċjalment dawk li għandhom kundizzjonijiet jew fatturi magħrufa fl-istess hin, bħal terapija immunosoppressiva preċedenti. Jekk dan ir-riskju hu suspettat, it-twaqqif tat-trattament għandu jiġi kkunsidrat mit-tabib fuq bażi tal-każ partikolari (ara sezzjoni 4.3).

Infezzjonijiet

Ozanimod jikkawża tnaqqis medju fl-għadd ta' limfoċiti fid-demem periferali għal madwar 45% tal-valuri fil-linja bażi minhabba ż-żamma riversibbli ta' limfoċiti fit-tessut tal-limfojde. Ozanimod jista', għalhekk, iżid is-suxxettibbiltà għal infezzjonijiet (ara sezzjoni 4.8).

Għandu jinkiseb għadd komplet taċ-ċelloli tad-demem (CBC, *complete blood cell count*) riċenti (jiġifieri, fi żmien 6 xhur jew wara t-twaqqif tat-terapija preċedenti għal MS jew UC), inkluż l-għadd tal-limfoċiti, qabel jinbeda ozanimod.

Valutazzjonijiet tas-CBC ukoll huma rakkomandati minn żmien għal żmien matul it-trattament. Għadd assolut tal-limfoċiti $< 0.2 \times 10^9/L$, jekk ikkonfermat, għandu jwassal għal interruzzjoni tat-terapija b'ozanimod sakemm il-livell jilhaq $> 0.5 \times 10^9/L$ fejn il-bidu mill-ġdid ta' ozanimod jista' jiġi kkunsidrat.

Il-bidu tal-ġhoti ta' ozanimod f'pazjenti bi kwalunkwe infezzjoni attiva għandu jiġi ttardjat sakemm l-infezzjoni tgħaddi.

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrapportaw minnufih sintomi ta' infezzjoni lit-tabib tagħhom. Strateġiji effettivi dijanjostiċi u terapewtiċi għandhom jiġu użati f'pazjenti b'sintomi ta' infezzjoni waqt li jkunu qed jingħataw it-terapija. Jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja, għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni tat-trattament b'ozanimod.

Minhabba li l-eliminazzjoni ta' ozanimod wara t-twaqqif tista' tieġu sa 3 xhur, il-monitoraġġ għall-infezzjonijiet għandu jitkompla matul dan il-perjodu.

Trattament preċedenti u fl-istess hin b'terapiji antineoplastiċi, immunosoppressivi mhux kortikosteroidi, jew b'modulatori immuni

Fi provi kliniċi għal MS u UC, pazjenti li rċievu ozanimod ma kellhomx jirċievu terapija oħra fl-istess hin li huma antineoplastiċi, immunosoppressivi iżda mhux kortikosteroidi (eż. azathioprine u 6-mercaptopurine f'UC), jew terapija b'modulatori immuni użati għat-trattament ta' MS u UC. L-użu fl-istess hin ta' ozanimod ma' kwalunkwe minn dawn it-terapiji jkun mistenni li jżid ir-riskju ta' immunosoppressjoni u għandu jiġi evitat.

Fi studji kliniċi ta' UC, l-użu fl-istess hin ma' kortikosteroidi kien permess u ma deherx li kellu influwenza fuq is-sigurtà u l-effikaċja ta' ozanimod, madankollu, *data* fit-tul dwar l-użu ta' ozanimod flimkien mal-kortikosteroidi għadha limitata. Meta l-pazjenti jaqilbu għal ozanimod minn prodotti mediċinali immunosoppressivi, il-half-life u l-mod ta' azzjoni jridu jiġu kkunsidrati sabiex jiġi evitat effett immuni addittiv fil-waqt li fl-istess hin jiġi mminimizzat ir-riskju tal-attivazzjoni mill-ġdid tal-marda.

Ozanimod generalment jista' jinbeda immedjatament wara t-twaqqif ta' interferon (IFN).

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, *progressive multifocal, lewkoenċefalopatija*)

PML hija infezzjoni virali opportunistika tal-moħħ ikkawżata mill-virus ta' John Cunningham (JCV) li normalment isseħħ f'pazjenti li s-sistema immuni tagħhom giet kompromessa u tista' twassal għal mewt jew diżabbiltà severa. Il-PML giet irrappurtata f'pazjenti li ngħataw trattament b'modulaturi tar-riċettur S1P, inkluż ozanimod, u terapiji oħra għall-MS u UC. Infezzjoni b'JCV li tirriżulta f'PML giet assoċjata ma' xi fatturi ta' riskju (eż., politerapija b'immunosoppressanti, pazjenti b'sistema immuni kompromessa b'mod sever). Sintomi tipiċi assoċjati ma' PML huma ħafna, li jseħħu fuq perjodu ta' minn jiem sa gimgħat, u jinkludu dgħufija progressiva fuq naħa waħda tal-ġisem jew guffaġni tad-dirgħajn/riġlejn, disturb tal-vista, u tibdil fil-mod kif wiehed jaħseb, fil-memorja, u l-orjentazzjoni li jwassal għal konfużjoni u tibdil fil-personalità.

It-tobba għandhom joqogħdu attenti ħafna għal sintomi kliniċi jew sejbiet tal-MRI li jistgħu jindikaw PML. Is-sejbiet tal-MRI jistgħu jidhru qabel is-sinjali jew is-sintomi kliniċi. Jekk tkun issuspettata PML, it-trattament b'ozanimod għandu jiġi sospiż sakemm tiġi eskluża PML. Jekk tiġi kkonfermata, it-trattament b'ozanimod għandu jitwaqqaf.

Tilqim

M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' tilqim f'pazjenti li jkunu qed jieħdu ozanimod. L-użu ta' tilqim ħaj attenwat għandu jiġi evitat matul u għal 3 xhur wara t-trattament b'ozanimod.

Jekk huma meħtieġa tilqim b'vaċċini ħajjin attenwati, dawn għandhom jingħataw mill-inqas xahar qabel jinbeda ozanimod. It-tilqim kontra Varicella Zoster Virus (VZV) ta' pazjenti mingħajr immunità dokumentata għal VZV huwa rakkomandat qabel jinbeda t-trattament b'ozanimod.

Neoplażmi tal-ġilda

Nofs in-neoplażmi li ġew irrappurtati fl-istudji ta' MS bil-kontrolli ta' Fazi 3 b'ozanimodkienu jikkonsistu f'tumuri malinni tal-ġilda li mhumieq melanoma, bil-karċinoma taċ-ċelloli bażali tkun l-aktar neoplażmu tal-ġilda komuni u rrapportata b'rati ta' incidenza simili fil-gruppi ta' ozanimod (0.2%, 3 pazjenti) u IFN β-1a (0.1%, pazjent wiehed) ikkombinati.

F'pazjenti ttrattati b'ozanimod fi studji kliniċi ta' UC bil-kontrolli, pazjent wiehed (0.2%) kellu karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-ġilda, fil-perjodu tal-induzzjoni, u pazjent wiehed (0.4%) kellu karċinoma taċ-ċelloli bażali, fil-perjodu ta' manteniment. Ma kien hemm l-ebda każ f'pazjenti li rċeview placebo.

Minħabba li hemm riskju potenzjali li jiżviluppaw tumuri malinni fil-ġilda, il-pazjenti ttrattati b'ozanimod għandhom jiġu mwissija biex jevtiaw l-esponiment għad-dawl tax-xemx mingħajr protezzjoni. Dawn il-pazjenti m'għandhomx jingħataw fototerapija b'radjazzjoni UV-B jew fotokimoterapija-PUVA fl-istess hin.

Edema makulari

Edema makulari bi jew mingħajr sintomi viżwali kienet osservata b'ozanimod (ara sezzjoni 4.8) f'pazjenti b'fatturi ta' riskju jew kundizzjonijiet komorbidi li jkunu hemm minn qabel. Pazjenti bi storja medika ta' uveite jew dijabete mellitus jew mard tar-retina sottostanti/koeżistenti huma f'riskju miżjud ta' edema makulari (ara sezzjoni 4.8). Huwa rakkomandat li pazjenti b'dijabete mellitus, uveite jew storja medika ta' mard tar-retina ssirilhom evalwazzjoni oftalmoloġika qabel jinbeda t-trattament b'ozanimod u jsirulhom evalwazzjonijiet ta' segwitu waqt li jkunu qed jirċievu t-terapija.

Pazjenti li jkollhom sintomi viżwali ta' edema makulari għandhom jiġu evalwati u, jekk din tkun konfermata, it-trattament b'ozanimod għandu jitwaqqaf. Id-deċiżjoni dwar jekk ozanimod għandux

jerga' jinbeda wara l-fejqan tehtieg tikkunsidra l-beneficċji u r-riskji potenzjali għall-pazjent individwali.

Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*)

PRES huwa sindrome kkaratterizzat minn bidu f' daqqa ta' uġigh ta' ras severa, konfużjoni, aċċessjonijiet u telf tal-vista. Is-sintomi ta' PRES normalment huma riversibbli imma jistgħu jiżviluppaw f' puplesija iskemika jew emorragija ċerebrali. Fi provi kliniċi ta' MS bil-kontrolli b'ozanimod, każ wiehed ta' PRES ġie rrapportat f' pazjent bis-sindrome ta' Guillain-Barré. Jekk huwa ssuspettat PRES, it-trattament b'ozanimod għandu jitwaqqaf.

Effetti tal-pressjoni tad-demem

Fi studji kliniċi ta' MS u UC bil-kontrolli, il-pressjoni għolja giet irrappurtata b'mod iktar frekwenti f' pazjenti ttrattati b'ozanimod milli f' pazjenti ttrattati b'IFN β-1a IM (MS) jew placebo (UC) u f' pazjenti li kienu qed jirċievu ozanimod u SSRIs jew SNRIs fl-istess hin (ara sezzjoni 4.8). Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata regolarment matul it-trattament b'ozanimod.

Effetti respiratorji

Ozanimod għandu jintuża b'attenzjoni f' pazjenti b'mard respiratorju sever, fibrozi pulmonari u mard korniku ta' imblukkar fil-pulmun.

Prodotti mediċinali li jittiehdu fl-istess hin

L-għoti fl-istess hin ma' inibituri ta' monoamine oxidase (MAO), jew induttur ta' CYP2C8 (rifampicin) ta' ozanimod mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

Minhabba r-riskju għall-fetu, ozanimod huwa kontraindikata matul it-tqala u f' nisa li jistgħu jgħorġu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni effettiva. Qabel ma jinbeda t-trattament, nisa li jistgħu jgħorġu tqal iridu jiġu infurmati dwar dan ir-riskju għall-fetu, irid ikollhom riżultat negattiv għal test tat-tqala u jridu jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament, u għal 3 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament (ara sezzjonijiet 3 u 4.6 u l-informazzjoni li tinsab fil-lista ta' verifika għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa).

Il-feġġa mill-ġdid tal-attività tal-marda tal-MS (rebound) wara t-twaqqif ta' ozanimod

L-aggravament sever tal-marda, inkluż ir-rebound tal-marda, kien irrappurtat b'mod rari wara li twaqqaf modulator iehor tar-riċettur S1P. Għandha tiġi kkunsidrata l-possibilità tal-aggravament sever tal-marda wara li jitwaqqaf it-trattament b'ozanimod. Il-pazjenti għandhom jiġu osservati għal sinjali rilevanti ta' aggravament sever tal-marda possibbli jew tal-feġġa mill-ġdid ta' attività għolja tal-marda meta jitwaqqaf ozanimod, u għandu jinbeda trattament xieraq skont il-htieġa.

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effett ta' inibituri tal-proteina ta' rezistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP) fuq ozanimod

L-għoti ta' ozanimod flimkien ma' ciclosporin, inibitur qawwi ta' BCRP, ma kellu l-ebda effett fuq l-esponiment ta' ozanimod u l-metaboliti attivi prinċipali tiegħu (CC112273 u CC1084037).

Effett ta' inibituri ta' CYP2C8 fuq ozanimod

L-ghoti flimkien ta' gemfibrozil (inibitur qawwi ta' CYP2C8) 600 mg darbtejn kuljum fl-istat fiss u doża wahda ta' ozanimod 0.46 mg zied l-esponiment (AUC) tal-metaboliti attivi maġġuri b'madwar 47% sa 69%. Wiehed għandu joqgħod attent meta ozanimod u inibituri qawwija ta' CYP2C8 (eż. gemfibrozil, clopidogrel) jintużaw fl-istess hin.

Effett ta' indutturi ta' CYP2C8 fuq ozanimod

L-ghoti flimkien ta' rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A u P-gp, u induttur moderat ta' CYP2C8) 600 mg darba kuljum fl-istat fiss u doża wahda ta' ozanimod 0.92 mg naqqas l-esponiment (AUC) ta' metaboliti attivi maġġuri b'madwar 60% permezz ta' induzzjoni ta' CYP2C8 li tista' tirriżulta f'rispons kliniku mnaqqas. L-ghoti flimkien ta' indutturi ta' CYP2C8 (jiġifieri rifampicin) ma' ozanimod mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Effett ta' inibituri ta' monoamine oxidase (MAO) fuq ozanimod

Il-potenzjal għal interazzjoni klinika ma' inibituri ta' MAO ma ġiex studjat. Madanakollu, l-ghoti flimkien ma' inibituri ta' MAO-B jista' jnaqqas l-esponiment tal-metaboliti attivi maġġuri u jista' jirriżulta f'rispons kliniku mnaqqas. L-ghoti flimkien ta' inibituri ta' MAO (eż., selegiline, phenelzine) ma' ozanimod mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Effetti ta' ozanimod fuq prodotti mediċinali li jnaqqsu r-rata tat-tahbit tal-qalb jew il-konduzzjoni atrioventrikulari (eż., imblokkaturi beta jew imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju)

F'individwi f'saħħithom, doża wahda ta' ozanimod 0.23 mg bi propranolol li jaġixxi fit-tul ta' 80 mg darba kuljum fl-istat fiss jew diltiazem 240 mg darba kuljum ma rriżulta f'ebda bidliet klinikament sinifikanti addizzjonali fl-HR u l-intervall PR meta mqabbla ma' jew propranolol jew diltiazem wahdu. Wiehed għandu joqgħod attent meta ozanimod jinbeda f'pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament b'imblokkatur beta jew b'imblokkatur tal-kanal tal-kalċju (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali oħra kontra l-bradikardija jew prodotti mediċinali kontra l-arritmija (li ġew assoċjati ma' każijiet ta' torsades de pointes f'pazjenti bi bradikardija) ma ġewx studjati b'ozanimod.

Tilqim

Matul u sa 3 xhur wara t-trattament b'ozanimod, it-tilqim jista' jkun anqas effettiv. L-użu ta' vaċċini hajjin attenwati jista' jgħorr riskju ta' infezzjonijiet u, għalhekk, għandu jiġi evitat matul u sa 3 xhur wara t-trattament b'ozanimod (ara sezzjoni 4.4).

Terapiji antineoplastiċi, immunomodulatorji jew immunosoppressivi mingħajr kortikosteroidi

Terapiji antineoplastiċi, immunomodulatorji jew immunosoppressivi mingħajr kortikosteroidi m'għandhomx jingħataw fl-istess hin minhabba r-riskju ta' effetti addittivi fuq is-sistema immuni (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni fin-nisa

Zeposia huwa kontraindikata f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni effettiva (ara sezzjoni 4.3). Għalhekk, qabel ma jinbeda t-trattament f'nisa li jistgħu joħorġu tqal, jehtieg li jkun

hemm disponibbli riżultat negattiv għat-test tat-tqala u għandhom jiġu pprovduti pariri dwar ir-riskju għall-fetu. Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'ozanimod, u sa 3 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Il-miżuri speċifiċi huma inklużi wkoll fil-lista ta' verifika għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa. Dawn il-miżuri jridu jiġu implimentati qabel ma tinghata r-riċetta għal ozanimod lil pazjenti nisa u matul it-trattament.

Meta titwaqqaf it-terapija b'ozanimod biex mara tippjana tqala, għandha tiġi kkunsidrata l-possibilità li terġa' titfaċċa l-marda (ara sezzjoni 4.4).

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' ozanimod f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, inkluż mewt tal-fetu u anomaliji, b'mod partikolari malformazzjonijiet tal-vini jew arterji tad-demem, edema mifruxa (anasarka), u testikoli u vertebri f'pożizzjoni ħażina (ara sezzjoni 5.3). Sphingosine 1-phosphate huwa magħruf li huwa involut fil-formazzjoni vaskulari matul l-embrijogenezi (ara sezzjoni 5.3).

Għalhekk, Zeposia hu kontraindikata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Zeposia għandu jitwaqqaf 3 xhur qabel ma tiġi ppjanata tqala (ara sezzjoni 4.4). Jekk mara toħroġ tqila matul it-trattament, Zeposia għandu jitwaqqaf. Għandu jinghata parir mediku dwar ir-riskju ta' effetti ta' ħsara lill-fetu assoċjati mat-trattament u għandhom jitwettqu eżamijiet ultrasonografiċi.

Treddiġh

Ozanimod/metaboliti huma eliminati fil-ħalib tal-annimali ttrattati waqt it-treddiġh (ara sezzjoni 5.3). Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji għal ozanimod/metaboliti fi trabi li qegħdin jiġu mreddgħin, in-nisa li jirċievu ozanimod m'għandhomx ireddgħu lit-tarbija.

Fertilità

L-ebda dejta dwar il-fertilità fil-bnedmin mhi disponibbli. Fi studji fl-annimali, ma ġew osservati l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Zeposia m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati bl-aktar mod komuni (>5%) fil-perjodi kkontrollati tal-istudji kliniċi ta' MS u UC fl-adulti huma nażofaringite, zieda fl-alanine aminotransferase (ALT), u zieda fil-gamma-glutamyltransferase (GGT).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li wasslu għat-twaqqif kienu relatati ma' zidiet fl-enzimi tal-fwied (1.1%) fl-istudji kliniċi ta' MS. Żidiet fl-enzimi tal-fwied li wasslu għat-twaqqif sehhew f'0.4% tal-pazjenti, fi studji kliniċi UC bil-kontrolli.

Il-profil globali tas-sigurtà kien simili f'pazjenti bi sklerozi multipla u kolite ulċerattiva.

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti ttrattati b'ozanimod huma elenkati hawn taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC, *system organ class*) u l-frekwenza għar-reazzjonijiet avversi kollha. F'kull SOC u sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjeta tagħhom b'dawk l-aktar serji mnizzla l-ewwel.

Il-frekwenzi huma definiti bhala: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$).

Tabella 2: Sommarju ta' reazzjonijiet avversi rrapportati fi studji kliniċi ta' MS u UC

SOC	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni hafna	Nażofaringite
	Komuni	Faringite, infezzjoni virali fil-passaġġ tan-nifs, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina*, herpes zoster, herpes simplex
	Rari	Lewkoencefalopatija multifokali progressiva
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	Limfopenija
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva (inkluz raxx u urtikarja*)
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Uġiġh ta' ras
Disturbi fl-ġhajnejn	Mhux komuni	Edema makulari**
Disturbi fil-qalb	Komuni	Bradikardija*
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni tad-demem għolja*†, pressjoni tad-demem baxxa ortostatika
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni	Edima periferali
Investigazzjonijiet	Komuni	Żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fil-gamma-glutamyl transferase, żieda fil-bilirubina fid-demem, riżultat anormali tat-test tal-funzjoni pulmonari***

*Mill-inqas wahda minn dawn ir-reazzjonijiet avversi kienet irrapportata bhala serja.

† Tinkludi pressjoni għolja, pressjoni għolja essenzjali, u żieda fil-pressjoni tad-demem (ara sezzjoni 4.4).

** għal pazjenti b' fatturi li kienu hemm minn qabel (ara sezzjoni 4.4)

***Inkluz riżultat imnaqqas tat-test tal-funzjoni pulmonari, spirometrija anormali, tnaqqis fil-kapaċità vitali sfurzata, tnaqqis fil-kapaċità għat-tixrid tal-monossidu tal-karbonju, tnaqqis fil-volum ta' arja sfurzata 'l barra man-nifs

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Żieda fl-enzimi tal-fwied

Fi studji kliniċi ta' MS, iż-żidiet ta' ALT għal 5 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, *upper limit of normal*) jew aktar sehhew f' 1.6% tal-pazjenti ttrattati b'ozanimod 0.92 mg u f' 1.3% tal-pazjenti fuq IFN β -1a IM. Żidiet ta' 3 darbiet il-ULN jew aktar sehhew f' 5.5% tal-pazjenti fuq ozanimod u 3.1% tal-pazjenti fuq IFN β -1a IM. Iż-żmien medjan għall-elevazzjoni ta' 3 darbiet l-ULN kien ta' 6 xhur. Il-maġġoranza (79%) komplew it-trattament b'ozanimod bil-valuri jerggħu lura għal < 3 darbiet l-ULN f' madwar 2-4 ġimgħat. Ozanimod twaqqaf għal żieda kkonfermata li hi akbar minn 5 darbiet l-ULN. Ingenerali, ir-rata ta' twaqqif minhabba żidiet fl-enzimi tal-fwied kienet 1.1% tal-pazjenti b' MS fuq ozanimod 0.92 mg, u 0.8% tal-pazjenti fuq IFN beta-1a IM.

Fi studji kliniċi ta' UC, matul il-perjodu ta' induzzjoni, żidiet ta' ALT għal 5 darbiet il-ULN jew aktar sehhew f' 0.9% tal-pazjenti ttrattati b'ozanimod 0.92 mg u f' 0.5% tal-pazjenti li rċewew il-plaċebo, u fil-perjodu ta' manteniment iż-żidiet sehhew f' 0.9% tal-pazjenti u fl-ebda pazjent, rispettivament. Fil-perjodu ta' induzzjoni, iż-żidiet ta' ALT għal 3 darbiet il-ULN jew aktar sehhew f' 2.6% tal-pazjenti b' UC li ġew ittrattati b'ozanimod 0.92 mg u f' 0.5% tal-pazjenti li rċewew il-plaċebo, u fil-perjodu ta' manteniment iż-żidiet sehhew f' 2.3% tal-pazjenti u fl-ebda pazjent, rispettivament. Fi studji kliniċi b'kontrolli u minghajr kontrolli ta' UC, il-maġġoranza (96%) tal-pazjenti b' ALT ta' aktar minn 3 darbiet il-ULN komplew it-trattament b'ozanimod bil-valuri jerggħu lura għal inqas minn 3 darbiet il-ULN f' madwar ġimgħatejn sa 4 ġimgħat.

Inġenerali, ir-rata ta' twaqqif minhabba zidiet fl-enzimi tal-fwied kienet 0.4% tal-pazjenti ttrattati b'ozanimod 0.92 mg, u fl-ebda pazjent mill-pazjenti li rċewew il-plaċebo fl-istudji kliniċi b'kontrolli ta' UC.

Bradiarritmija

Wara d-doża inizjali ta' ozanimod 0.23 mg, l-akbar tnaqqis medju mil-linja bażi fl-HR waqt li wiehed ikun bilqiegħda/mimrud seħħet f'Siegħa 5 ta' jum 1 (tnaqqis ta' 1.2 bpm fl-istudji kliniċi ta' MS u 0.7 bpm fl-istudji kliniċi ta' UC), u reġġet lura għal-linja bażi f'Siegħa 6. Bi tkompliżja taz-zieda fid-doża, ma kien hemm l-ebda tnaqqis fl-HR li kien klinikament rilevanti.

Fi studji kliniċi ta' MS, bradikardija ġiet irrappurtata f'0.5% tal-pazjenti ttrattati b'ozanimod kontra 0% tal-pazjenti ttrattati b'IFN β -1a IM fil-jum tal-bidu tat-trattament (Jum 1). Wara Jum 1, l-inċidenza ta' bradikardija kienet 0.8% b'ozanimod kontra 0.7% b'IFN β -1a IM. (ara sezzjoni 5.1). Il-pazjenti li kellhom il-bradikardija ġeneralment ma kellhomx sintomi. Rati tat-taħbit tal-qalb ta' inqas minn 40 taħbita fil-minuta ma kinux osservati.

Fi studji kliniċi ta' MS, ġie rrappurtat imblokk atriyoventrikulari tal-ewwel grad f'0.6% (5/882) tal-pazjenti ttrattati b'ozanimod kontra 0.2% (2/885) ittrattati b'IFN β -1a IM. Mill-kazijiet irrappurtati b'ozanimod, 0.2% kienu rrappurtati f'Jum 1 u 0.3% kienu rrappurtati wara Jum 1.

Fi studji kliniċi ta' UC, matul il-perjodu ta' induzzjoni, ġiet irrappurtata bradikardija fil-jum tal-bidu tat-trattament (Jum 1), f'0.2% tal-pazjenti ttrattati b'ozanimod u fl-ebda pazjent mill-pazjenti ttrattati bi plaċebo. Wara Jum 1, il-bradikardija ġiet irrappurtata f'0.2% tal-pazjenti ttrattati b'ozanimod. Matul il-perjodu ta' manteniment, ma ġietx irrappurtata bradikardija.

Żieda fil-pressjoni tad-demem

Fi studji kliniċi ta' MS, pazjenti ttrattati b'ozanimod kellhom zieda medja ta' madwar 1-2 mm Hg fil-pressjoni sistolika aktar minn b'IFN β -1a IM, u madwar 1 mm Hg fil-pressjoni dijastolika aktar minn b'IFN β -1a IM. Iz-zieda fil-pressjoni sistolika ġiet identifikata l-ewwel wara madwar 3 xhur mill-bidu tat-trattament u baqgħet stabbli matul it-trattament.

Avvenimenti relatati ma' pressjoni għolja (pressjoni għolja, pressjoni għolja essenzjali, u zieda fil-pressjoni tad-demem) ġew irrappurtati bhala reazzjoni avversa f'4.5% tal-pazjenti ttrattati b'ozanimod 0.92 mg u f'2.3% tal-pazjenti ttrattati b'IFN β -1a IM.

Fi studji kliniċi ta' UC, matul il-perjodu ta' induzzjoni, pazjenti ttrattati b'ozanimod kellhom zieda medja ta' 1.4 mm Hg fil-pressjoni sistolika fuq il-plaċebo (3.7 kontra 2.3 mm Hg) u 1.7 mm Hg fil-pressjoni dijastolika fuq il-plaċebo (2.3 kontra 0.6 mm Hg). Matul il-perjodu ta' manteniment, il-pazjenti li nġhataw trattament b'ozanimod kellhom zieda medja ta' 3.6 mm Hg fil-pressjoni sistolika fuq il-plaċebo (5.1 kontra 1.5 mm Hg) u 1.4 mm Hg fil-pressjoni dijastolika fuq il-plaċebo (2.2 kontra 0.8 mm Hg).

Il-pressjoni għolja ġiet irrappurtata bhala reazzjoni avversa f'1.2% tal-pazjenti ttrattati b'ozanimod 0.92 mg u fl-ebda pazjent mill-pazjenti ttrattati bi plaċebo fil-perjodu ta' induzzjoni. Fil-perjodu ta' manteniment, ġiet irrappurtata pressjoni għolja fi 2.2% tal-pazjenti f'kull grupp ta' trattament. Ġiet irrappurtata kriżi ipertensiva f'żewġ pazjenti li kienu qed jirċievu ozanimod li rkupraw mingħajr ma kellu jiġi interrot it-trattament, u f'pazjent wiehed li kien qed jirċievi plaċebo.

Tnaqqis fl-ghadd tal-limfociti fid-demem

Fi studji kliniċi ta' MS, 3.3% tal-pazjenti u fl-istudji kliniċi a' UC bil-kontrolli, 3% tal-pazjenti esperjenzaw għadd ta' limfociti ta' anqas minn $0.2 \times 10^9/L$ b'valuri li ġeneralment għaddew għal aktar minn $0.2 \times 10^9/L$ waqt li baqgħu fuq it-trattament b'ozanimod.

Infezzjonijiet

Fi studji kliniċi ta' MS, ir-rata globali ta' infezzjonijiet (35%) b'ozanimod 0.92 mg kienet simili għal IFN β -1a IM. Ir-rata globali ta' infezzjonijiet serji kienet simili bejn ozanimod (1%) u IFN β -1a IM (0.8%) fi studji kliniċi ta' MS.

Fi studji kliniċi ta' UC, matul il-perjodu ta' induzzjoni, ir-rata globali ta' infezzjonijiet u r-rata ta' infezzjonijiet serji f'pazjenti ttrattati b'ozanimod jew bi placebo kienu simili (9.9% kontra 10.7% u 0.8% kontra 0.4%, rispettivament). Matul il-perjodu ta' manteniment, ir-rata globali ta' infezzjonijiet f'pazjenti ttrattati b'ozanimod kienet oghla minn dik f'pazjenti ttrattati bi placebo (23% kontra 12%) u r-rata ta' infezzjonijiet serji kienet simili (0.9% kontra 1.8%).

Ozanimod zied ir-riskju ta' infezzjonijiet b'herpes, infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, ta' infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina.

Infezzjonijiet erpetiċi

Fi studji kliniċi ta' MS, herpes zoster ġiet irrappurtata bħala reazzjoni avversa f'0.6% tal-pazjenti ttrattati b'ozanimod 0.92 mg u f'0.2% tal-pazjenti fuq IFN β -1a IM.

Fi studji kliniċi ta' UC, l-herpes zoster ġiet irrappurtata f'0.4% tal-pazjenti li rċeview ozanimod 0.92 mg u fl-ebda pazjent mill-pazjenti li rċeview placebo fil-perjodu ta' induzzjoni. Fil-perjodu ta' manteniment, ġiet irrappurtata herpes zoster f'2.2% tal-pazjenti li rċeview ozanimod 0.92 mg u f'0.4% tal-pazjenti li rċeview placebo. L-ebda waħda minnhom ma kienet serja jew mifruxa.

Sistema respiratorja

Ġie osservat tnaqqis żgħir dipendenti fuq id-doża fil-volum ta' arja sfurzata 'l barra man-nifs f'hin ta' sekonda (FEV1, *forced expiratory volume in 1 second*) u fil-kapaċità vitali sfurzata (FVC, *forced vital capacity*) bit-trattament b'ozanimod. F'xhur 3 u 12 tat-trattament fl-istudji kliniċi ta' MS, il-bidliet medji mil-linja bażi f'FEV1 (FVC) fil-grupp ta' ozanimod 0.92 mg kienu - 0.07 L u - 0.1 L (- 0.05 L u - 0.065 L), rispettivament, b'bidliet iżgħar mil-linja bażi fil-grupp ta' IFN β -1a (FEV1: - 0.01 L u - 0.04 L, FVC: 0.00 L u -0.02 L).

Bħal fl-istudji kliniċi ta' MS, ġie osservat tnaqqis medju żgħir fir-riżultati ta' testijiet tal-funzjoni pulmonari b'ozanimod ikkumparat ma' placebo (FEV1 u FVC) matul l-istudji kliniċi ta' UC, fil-perjodu ta' induzzjoni. Ma kien hemm l-ebda tnaqqis ulterjuri bi trattament fit-tul b'ozanimod fil-perjodu ta' manteniment, u dawn il-bidliet iżgħar fir-riżultati ta' testijiet tal-funzjoni pulmonari kienu reversibbli f'pazjenti li reġġu ntgħażlu b'mod każwali għal placebo.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversa suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversa suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

F'pazjenti li jieħdu doża eċċessiva ta' ozanimod, immonitorja għal sinjali u sintomi ta' bradikardija, li jista' jinkludi monitoraġġ matul il-lejl. Huwa meħtieġ li jiġu mkejla l-HR u l-pressjoni tad-demm b'mod regolari, u għandhom jitwettqu ECGs (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). It-tnaqqis fl-HR ikkawżat minn ozanimod jista' jitreġġa' lura permezz ta' atropine jew isoprenaline parenterali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, immunosoppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA38

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ozanimod huwa modulatur qawwi tar-riċettur sphingosine 1-phosphate (S1P), li jeħel b'affinità kbira mar-riċetturi 1 u 5 ta' sphingosine 1-phosphate. Ozanimod għandu f'it jew l-ebda attività fuq S1P₂,

S1P₃, u S1P₄. *In vitro*, ozanimod u l-metaboliti attivi maġġuri tiegħu wrew attività u selettività simili għal S1P₁ u S1P₅. Il-mekkanizmu li bih ozanimod jeżerċita effetti terapewtiċi f^rMS u UC mhuwiex magħruf, imma jista' jinvolvi t-tnaqqis tal-migrazzjoni tal-limfoċiti għas-sistema nervuża ċentrali (CNS, *central nervous system*) u l-intestini.

It-tnaqqis tal-limfoċiti indott minn ozanimod fiċ-ċirkolazzjoni periferali għandu effetti differenzjali fuq is-subpopolazzjonijiet ta' lewkoċiti, bi tnaqqis akbar ta' ċelloli involuti fir-rispons immuni adattiv. Ozanimod għandu impatt minimu fuq iċ-ċelloli involuti fir-rispons immuni kongenitu, li jikkontribwixxu għall-immunosorveljanza.

Ozanimod jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin biex jiffirma numru ta' metaboliti attivi li jiċċirkolaw inklużi żewġ metaboliti prinċipali (ara sezzjoni 5.2). Fil-bnedmin, madwar 94% tal-esponent totali għas-sustanzi attivi li jiċċirkolaw huma rrapprezentati minn ozanimod (6%) u ż-żewġ metaboliti maġġuri CC112273 (73%), u CC1084037 (15%) (ara sezzjoni 5.2).

Effetti farmakodinamiċi

Tnaqqis tal-ghadd tal-limfoċiti fid-demmi periferali

Fi studji kliniċi ta' MS b'kontroll attiv u dawk ta' UC bi placebo bħala kontroll, l-ghadd medju ta' limfoċiti naqas għal madwar 45% tal-linja bażi sa 3 xhur (medja tal-ghadd tal-limfoċiti fid-demmi ta' bejn wieħed u ieħor $0.8 \times 10^9/L$) u baqa' stabbli waqt it-trattament b'ozanimod. Wara li twaqqaf ozanimod 0.92 mg, iż-żmien medjan għall-irkupru tal-limfoċiti tad-demmi periferali għall-medda normali kien ta' madwar 30 ġurnata, b'madwar 80% sa 90% tal-pazjenti jerġgħu lura għan-normal fi żmien 3 xhur (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Tnaqqis fil-calprotectin tal-ippurgar (FCP - faecal calprotectin)

F'pazjenti b'UC, it-trattament b'ozanimod irriżulta fi tnaqqis fil-markatur infjammatorju, calprotectin tal-ippurgar (FCP) fil-perjodu ta' induzzjoni, li kompli matul il-perjodu kollu ta' manteniment.

Ir-rata tat-taħbit u r-ritmu tal-qalb

Ozanimod jista' jikkawża tnaqqis li jgħaddi fl-HR mal-bidu tad-dożaġġ (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Dan l-effett kronotropiku negattiv huwa relatat mekkanistikament mal-attivazzjoni tal-kanali ta' potassium li jgħaddu l-kurrent fiċ-ċellula li huma rregolati mill-proteina G (G-protein-coupled inwardly rectifying potassium, GIRK) permezz tal-istimulazzjoni ta' riċettur S1P₁ minn ozanimod u mill-metaboliti attivi tiegħu li twassal għal iperpolarizzazzjoni ċellulari u eċċitabilità mnaqqsa b'effett massimu fuq l-HR li jidher fi żmien 5 sigħat wara d-doża. Minħabba l-antagonizmu funzjonali tiegħu fir-riċetturi S1P₁, skeda ta' zieda fid-doża b'ozanimod 0.23 mg segwit minn 0.46 mg, u 0.92 mg suċċessivament jiddisensitizza l-kanali GIRK sakemm tintlaħaq id-doża ta' manteniment. Wara l-perjodu taż-żieda fid-doża, b'għoti kontinwu ta' ozanimod, l-HR tirritorna għal-linja bażi.

Potenzjal li jittawwal l-intervall QT

Fi studju fil-fond ta' QT ikkontrollat b'mod pożittiv u bi placebo fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, li uża kors taż-żieda fid-doża ta' 14-il jum ta' 0.23 mg kuljum għal 4 ijiem, 0.46 mg kuljum għal 3 ijiem, 0.92 mg kuljum għal 3 ijiem, u 1.84 mg kuljum għal 4 ijiem f'individwi f'saħħithom, l-ebda evidenza ta' titwil tal-QTc ma giet osservata kif intwera mil-limitu massimu tal-intervall ta' kunfidenza (CI) unilaterali ta' 95% li kien taħt 10 ms. Analizi tal-QTc u l-konċentrazzjoni għal ozanimod u l-metaboliti attivi maġġuri CC112273 u CC1084037, bl-użu ta' data minn studju ieħor ta' Fazi 1, uriet li l-limitu massimu tas-CI ta' 95% għal QTc derivat minn mudell (ikkoreġuta għal placebo u linja bażi) kien taħt 10 ms fil-konċentrazzjonijiet massimi miksuba minn dozi ta' ozanimod ≥ 0.92 mg darba kuljum.

Effikaċja klinika u sigurtà

Sklerozi multipla

Ozanimod ġie evalwat f'żewġ provi kliniċi kkontrollati b'mod attiv double-blind, double-dummy, bi grupp parallel, u fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali ta' disinn u punti aħħarin simili, f'pazjenti

b'MS li tirkadi u tbatti (RRMS). Studju 1 – SUNBEAM, kien studju ta' sena fejn il-pazjenti komplew bit-trattament assenjat wara xahar 12 sakemm l-aħħar pazjent irregistrat temm l-istudju. Studju 2 - RADIANCE kien studju ta' sentejn.

Id-doża ta' ozanimod kienet ta' 0.92 mg u 0.46 mg mogħtija mill-halq darba kuljum, b'doża tal-bidu ta' 0.23 mg f'jiem 1-4, segwita minn żieda għal 0.46 mg f'jiem 5-7, u segwita mid-doża assenjata minn jum 8 'il quddiem. Id-doża ta' IFN β -1a, il-komparatur attiv, kienet ta' 30 mcg mogħtija fil-muskoli darba fil-ġimgħa.

Iż-żewġ studji inkludew pazjenti b'marda attiva skont kif definita billi kellhom mill-inqas rikaduta waħda fis-sena ta' qabel, jew rikaduta waħda fis-sentejn ta' qabel b'evidenza ta' mill-inqas leżjoni li ssahħah il-gadolinium (GdE, *gadolinium-enhancing*) fis-sena ta' qabel u li kellhom punteġġ fuq il-Verżjoni aktar Estensiva tal-Iskala tal-Istat ta' Dizabbiltà (EDSS, *Expanded Disability Status Scale*) minn 0 sa 5.0.

Evalwazzjonijiet newroloġiċi twettqu fil-linja bażi, kull 3 xhur, u fil-hin ta' rikaduta suspettata. MRIs saru fil-linja bażi (Studji 1 u 2), wara 6 xhur (SUNBEAM), sena (Studji 1 u 2), u sentejn (RADIANCE).

Ir-riżultat primarju kemm ta' SUNBEAM kif ukoll RADIANCE kien ir-rata annwalizzata ta' rikaduta (ARR, *annualised relapse rate*) fuq il-perjodu tat-trattament (mill-inqas 12-il xahar) għal SUNBEAM u fuq 24 xahar għal RADIANCE. Il-miżuri ewlenin ta' riżultat sekondarju inkludew 1) in-numru ta' leżjonijiet iperintensi MRI T2 godda jew li kibru fit-12 u l-24 xahar; 2) in-numru ta' leżjonijiet GdE MRI T1 fit-12 u l-24 xahar; u 3) iż-żmien għal progressjoni tad-dizabbiltà kkonfermata, definita bhala mill-inqas żieda ta' punt wiehed mill-EDSS tal-linja bażi sostnut għal 12-il ġimgħa. Il-progressjoni tad-dizabbiltà kkonfermata giet evalwata b'mod prospettiv f'analizi miġbura ta' Studji 1 u 2.

F'SUNBEAM, 1346 pazjent intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu ozanimod 0.92 mg (n = 447), ozanimod 0.46 mg (n = 451), jew IFN β -1a IM (n = 448); 94% ta' dawk ittrattati b'ozanimod 0.92 mg, 94% ta' dawk ittrattati b'ozanimod 0.46 mg, u 92% ta' dawk ittrattati b'IFN β -1a IM temmew l-istudju. F'RADIANCE, 1313-il pazjent intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu ozanimod 0.92 mg (n = 433), ozanimod 0.46 mg (n = 439), jew IFN β -1a IM (n = 441); 90% ta' dawk ittrattati b'ozanimod 0.92 mg, 85% ta' dawk ittrattati b'ozanimod 0.46 mg, u 85% ta' dawk ittrattati b'IFN β -1a IM temmew l-istudju. Pazjenti rreġistrati fiż-żewġ studji kellhom età medja ta' 35.5 snin (medda ta' 18-55), 67% kienu nisa, iż-żmien medju mill-bidu tas-sintomi tal-MS kien 6.7 snin. Il-punteġġ tal-EDSS medjan fil-linja bażi kien 2.5; madwar terz tal-pazjenti kienu ttrattati b'terapija li timmodifika l-marda (DMT, *disease-modifying therapy*), b'mod predominanti interferon jew glatiramer acetate. Fil-linja bażi, in-numru medju ta' rikaduti fis-sena ta' qabel kien 1.3 u 45% tal-pazjenti kellhom leżjoni waħda jew aktar T1 li ssahħah il-Gd (medja 1.7).

Ir-riżultati għal SUNBEAM u RADIANCE qed jintwerew f'Tabella 3. L-effikaċja intweriet għal ozanimod 0.92 mg b'effett tad-doża osservat għall-punti aħħarin tal-istudju kif muri f'Tabella 3. It-turija tal-effikaċja għal 0.46 mg kienet inqas robusta minhabba li din id-doża ma wrietx effett sinifikanti għall-punt aħhari primarju f'RADIANCE meta tiġi kkunsidrata l-istrategija ppreferuta tal-mudell binomjali negattiv.

Tabella 3: Puntli ahharin kliniċi u tal-MRI ewlenin f'pazjenti b'RMS minn Studju 1 - SUNBEAM u Studju 2 - RADIANCE

Puntli ahharin	SUNBEAM (≥ sena)*		RADIANCE (sentejn)	
	Ozanimod 0.92 mg (n=447) %	IFN β-1a IM 30 mcg (n=448) %	Ozanimod 0.92 mg (n=433) %	IFN β-1a IM 30 mcg (n=441) %
Puntli ahharin kliniċi				
Rata annwalizzata ta' rikaduta (Punt ahhari primarju) Tnaqqis relattiv	0.181	0.350	0.172	0.276
	48% (p<0.0001)		38% (p<0.0001)	
Proporzjon ta' persuni hielsa minn rikaduti**	78% (p=0.0002) ¹	66%	76% (p=0.0012) ¹	64%
Proporzjon bi progressjoni ta' diżabbiltà kkonfermata (CDP, <i>Confirmed Disability Progression</i>) wara 3 xhur ^{†2} Proporzjon ta' periklu (95% CI)	7.6% ozanimod kontra 7.8% IFN β-1a IM 0.95 (0.679, 1.330)			
Proporzjon b'CDP wara 6 xhur ^{†2#} Proporzjon ta' periklu (95% CI)	5.8% ozanimod kontra 4.0% IFN β-1a IM 1.413 (0.922, 2.165)			
Puntli ahharin tal-MRI				
Medja ta' numru ta' leżjonijiet T2 iperintensi ġodda jew li qed jikbru skont l-MRI ³ . Tnaqqis relattiv	1.465	2.836	1.835	3.183
	48% (p<0.0001)		42% (p<0.0001)	
Numru medju ta' leżjonijiet T1 li jsaħħu l-Gd ⁴ . Tnaqqis relattiv	0.160	0.433	0.176	0.373
	63% (p<0.0001)		53% (p=0.0006)	

*Il-perjodu ta' zmien medju kien 13.6 xhur

**Il-valur p nominali għall-puntli ahharin mhuwiex inkluz fl-ittestjar gerarkiku u mhuwiex aġġustat għall-multiplikità

[†]Progressjoni tad-diżabbiltà definita bħala zieda ta' punt wiehed fl-EDSS ikkonfermata 3 xhur jew 6 xhur wara.

[#]F'analizi post-hoc ta' CDP ta' 6 xhur li kienet tinkludi data mill-estensjoni open-label (Studju 3), l-HR (95% CI) instab li kienet 1.040 (0.730, 1.482).

¹ Log rank test

² Analizi miġbura ppjanata b'mod prospettiv ta' Studji 1 u 2

³ Fuq medda ta' 12-il xahar għal Studju 1 u fuq medda ta' 24 xahar għal Studju 2

⁴ Wara 12-il xahar għal Studju 1 u wara 24 xahar għal Studju 2

F'SUNBEAM u RADIANCE, it-trattament b'ozanimod 0.92 mg irriżulta fi tnaqqis fil-bidla perċentwali medja mil-linja bażi fil-volum tal-moħħ normalizzat meta mqabbel ma' IFN beta-1a IM (-0.41% kontra -0.61%, u -0.71% kontra -0.94%, rispettivament, valur p nominali <0.0001 għaž-żewġ studji).

L-istudji rreġistraw pazjenti li ma rċivewx DMT fil-passat u pazjenti li ġew ittrattati fil-passat b'marda attiva, skont kif definita minn karatteristiċi kliniċi jew dawk li johorġu mit-tehid tal-immagni. Analizijiet post-hoc tal-popolazzjonijiet ta' pazjenti b'livelli ta' attività tal-marda fil-linja bażi li jvarjaw, inkluz marda attiva u attiva hafna, urew li l-effikaċja ta' ozanimod fuq il-puntli ahharin kliniċi u tat-tehid tal-immagni kienet konsistenti fil-popolazzjoni globali.

Data fit-Tul

Il-pazjenti li lestew l-istudji SUNBEAM u RADIANCE ta' Fazi 3 setgħu jidhlu fi studju ta' estensjoni open label (Studju 3 - DAYBREAK). Mis-751 pazjent li ġew inizjalment magħzula b'mod każwali għal ozanimod 0.92 mg u trattati għal perjodu li jasal sa 3 snin, l-ARR (aġġustata) kienet 0.124 wara t-tieni sena ta' trattament.

Kolite ulċerattiva

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ozanimod ġew evalwati f'żewġ studji kliniċi bi placebo bħala kontroll, double-blind, multiċentriċi, fejn l-individwi ntgħażlu b'mod każwali [TRUENORTH-I (perjodu ta' induzzjoni) u TRUENORTH-M (perjodu ta' manteniment)] f'pazjenti adulti, li kellhom inqas minn 75 sena, b'kolite ulċerattiva attiva minn moderata sa severa. TRUENORTH-I kien jinkludi pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 biex jieħdu ozanimod 0.92 mg jew placebo. Il-perjodu ta' induzzjoni ta' 10 ġimgħat (TRUENORTH-I) kien segwit minn perjodu ta' manteniment ta' 42 ġimgħa li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex titwaqqaf jew titkomplu l-mediċina (TRUENORTH-M) għal total ta' 52 ġimgħa ta' terapija. Ozanimod inġhata bħala monoterapija (jiġifieri mingħajr l-użu fl-istess hin ma' bijoloġiċi u immunosoppressivi mhux kortikosteroidi) għal UC.

L-istudju kien jinkludi pazjenti b'kolite ulċerattiva attiva minn moderata sa severa definita fil-linja bażi (ġimgħa 0) bħala punteġġ Mayo ta' bejn 6 u 12, inkluż sottopunteġġ endoskopiku Mayo ta' ≥ 2 .

TRUENORTH-I (studju ta' induzzjoni)

Fi TRUENORTH-I, il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jieħdu jew ozanimod 0.92 mg, b'mod orali darba kuljum (n=429) jew placebo (n=216) billi jibdeu b'titrazzjoni tad-doża (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti rċevew aminosalicylates (eż., mesalazine 71%; sulfasalazine 13%) u/jew kortikosteroidi orali (33%) fl-istess hin b'doża stabbli qabel u wara l-perjodu ta' induzzjoni.

Kien hemm 30% tal-pazjenti li kellhom rispons inadegwat, nuqqas ta' rispons jew li kienu intolleranti għal imblokkaturi ta' TNF. Minn dawn il-pazjenti li kienu ħadu terapija bijoloġika qabel, 63% irċevew mill-inqas żewġ mediċini bijoloġiċi jew aktar, inklużi imblokkaturi ta' TNF; 36% naqsu milli qatt juru rispons għal mill-inqas imblokkatur wiehed ta' TNF; 65% ma baqghux juru rispons għal imblokkatur ta' TNF; 47% irċevew imblokkatur tar-riċettur ta' integrin (eż vedolizumab). Kien hemm 41% tal-pazjenti li ma rrispondewx u/jew kienu intolleranti għal immunomodulatori. Fil-linja bażi, il-pazjenti kellhom punteġġ Mayo medjan ta' 9, b'65% tal-pazjenti li kellhom punteġġ ta' 9 jew inqas u 35% li kellhom punteġġ oghla minn 9.

L-iskop finali primarju kien ir-remissjoni klinika f'ġimgħa 10, u l-iskopijiet finali sekondarji ewlenin f'ġimgħa 10 kienu rispons kliniku, titjib endoskopiku, u fejqan tal-mukuża.

Proporzjon sostanzjalment akbar ta' pazjenti trattati b'ozanimod kisbu remissjoni klinika, rispons kliniku, titjib endoskopiku, u fejqan tal-mukuża meta mqabbel ma' placebo f'ġimgħa 10, kif muri f'Tabella 4.

Tabella 4: Proporzjon ta' pazjenti li jissodisfaw l-iskopijiet finali tal-effikaċja fil-perjodu ta' induzzjoni minn TRUENORTH-I (f'gimgha 10)

	Ozanimod 0.92 mg (N=429)		Plaċebo (N=216)		Differenza fit- Trattament % ^a (95% CI)
	n	%	n	%	
Remissjoni klinika^b	79	18%	13	6%	12% (7.5, 17.2)^f
Minghajr esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	66/299	22%	10/151	7%	
Esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	13/130	10%	3/65	5%	
Rispons kliniku^c	205	48%	56	26%	22% (14.4, 29.3)^f
Minghajr esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	157/299	53%	44/151	29%	
Esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	48/130	37%	12/65	19%	
Titjib endoskopiku^d	117	27%	25	12%	16% (9.7, 21.7)^f
Minghajr esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	97/299	32%	18/151	12%	
Esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	20/130	15%	7/65	11%	
Fejqaq tal-mukuża^e	54	13%	8	4%	9% (4.9, 12.9)^g
Minghajr esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	47/299	16%	6/151	4%	
Esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	7/130	5%	2/65	3%	

CI = intervall ta' kunfidenza; TNF = fattur ta' nekrozi mit-tumur.

^a Differenza fit-trattament (aġġustata għal fatturi ta' stratifikazzjoni ta' esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF u użu ta' kortikosteroidi fil-linja bażi).

^b Ir-remissjoni klinika hija definita bħala: RBS = 0, SFS ≤ 1 (u tnaqqis ta' ≥ punt wiehed mil-SFS fil-linja bażi), u sottopunteġġ endoskopiku ≤ punt wiehed minghajr frijabbiltà.

^c Rispons kliniku hu definit bħala tnaqqis mil-linja bażi fil-punteġġ Mayo magħmul minn 9 punti ta' ≥ 2 punti u ≥ 35% u tnaqqis mil-linjabazi fl-RBS ta' ≥ punt wiehed jew RBS assolut ta' ≤ punt wiehed.

^d Titjib endoskopiku hu definit bħala punteġġ endoskopiku Mayo ta' ≤ punt wiehed minghajr frijabbiltà.

^e Fejqaq tal-mukuża definit kemm bħala punteġġ endoskopiku Mayo ta' ≤ punt wiehed minghajr frijabbiltà u remissjoni istoloġika (punteġġ Geboes < 2.0, li jindika li m'hemm l-ebda newtrofilu fil-kripti epiteljali jew lamina propria, l-ebda zieda fl-eosinofili, u l-ebda qerda tal-kripti, erożjoni, ulcerazzjoni, jew tessut bi granulazzjoni).

^f p<0.0001.

^g p<0.001.

Sottopunteġġi ta' hruġ ta' demm mir-rektum (Rectal bleeding subscore - RBS) u ta' frekwenza tal-ippurġar (Stool frequency subscore - SFS)

Gie osservat tnaqqis fis-sottopunteġġi ta' emorragija mir-rektum u ta' frekwenza tal-ippurġar li deher minn kmieni sa minn gimgha 2 (jiġifieri gimgha wara t-titrazzjoni meħtieġa tad-doża li sseħh fuq 7 ijiem) f'pazjenti ttrattati b'ozanimod. Kien hemm proporzjon nominalment akbar b' mod sinifikanti ta' individwi li kisbu remissjoni sintomatika, ddefinita bħala RBS=0 u SFS ≤ 1 u tnaqqis ta' ≥ 1

b'ozanimod 0.92 mg milli bil-plaċebo f'Gimgha 5 (27% kontra 15%) u f'Gimgha 10 tal-Perjodu ta' Induzzjoni (37.5% kontra 18.5%).

Pazjenti li kellhom tnaqqis fl-SFS u/jew RBS mil-linja bażi ta' mill-inqas punt wiehed, iżda li ma kisbux rispons kliniku jew remissjoni klinika f'gimgha 10 ta' TRUENORTH-I, kellhom rata oġhla ta' remissjoni sintomatika wara 5 gimghat ohra ta' trattament b'ozanimod, 21% (26/126). Ir-rata ta'

remissjoni sintomatika f' dawn il-pazjenti komplet tizzied matul 46 ġimgha ohra ta' trattament, 50% (41/82).

TRUENORTH-M (studju ta' manteniment)

Sabiex jintgħazlu b' mod każwali għat-trattament fl-istudju ta' manteniment (TRUENORTH-M), il-pazjenti riedu jkunu rċevew ozanimod 0.92 mg u jkollhom rispons kliniku f' ġimgha 10 tal-perjodu tal-induzzjoni. Il-pazjenti setgħu ġew minn TRUENORTH-I jew minn grupp fejn irċevew ozanimod 0.92 mg open-label. Il-pazjenti reġgħu ntgħazlu b' mod każwali b' mod double-blind (1:1) biex jirċievu ozanimod 0.92 mg (n=230) jew placebo (n=227) għal 42 ġimgha. It-tul totali tal-istudju kien ta' 52 ġimgha, inklużi kemm il-perjodu ta' induzzjoni kif ukoll il-perjodu ta' manteniment. L-evalwazzjonijiet tal-effikaċja saru f' ġimgha 52. L-aminosalicylates li kienu qed jittiehdu fl-istess hin kien mehtieg li jibqgħu stabbli sa ġimgha 52. Pazjenti li kienu qed jiehdu kortikosteroidi fl-istess hin kellhom inaqqsu d-doża tagħhom bil-mod il-mod meta dahlu fil-perjodu ta' manteniment.

Meta dahlu fl-istudju, 35% tal-pazjenti kienu f' remissjoni klinika, 29% tal-pazjenti kienu fuq il-kortikosteroidi u 31% tal-pazjenti kienu ngħataw trattament preċedenti b' imblokkaturi ta' TNF.

Kif qed jintwera f' Tabella 5, l-iskop finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti f' remissjoni klinika f' ġimgha 52. Skopijiet finali sekondarji ewlenin f' ġimgha 52 kienu l-proporzjon ta' pazjenti b' rispons kliniku, titjib endoskopiku, manteniment ta' remissjoni klinika f' ġimgha 52 fis-sottogrupp ta' pazjenti b' remissjoni f' ġimgha 10, remissjoni klinika mingħajr kortikosteroidi, fejqan tal-mukuża u remissjoni klinika fit-tul.

Tabella 5: Il-proporzjon ta' pazjenti li ssodisfaw l-iskopijiet finali tal-effikaċja fil-perjodu ta' manteniment f' TRUENORTH-M (f' ġimgha 52)

	Ozanimod 0.92 mg (N=230)		Placebo (N=227)		Differenza fit-trattament % ^a (95% CI)
	n	%	n	%	
Remissjoni klinika^b	85	37%	42	19%	19% (10.8, 26.4)ⁱ
Mingħajr esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	63/154	41%	35/158	22%	
Esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	22/76	29%	7/69	10%	
Rispons kliniku^c	138	60%	93	41%	19% (10.4, 28.0)ⁱ
Mingħajr esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	96/154	62%	76/158	48%	
Esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	42/76	55%	17/69	25%	
Titjib endoskopiku^d	105	46%	60	26%	19% (11.0, 27.7)^j
Mingħajr esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	77/154	50%	48/158	30%	
Esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	28/76	37%	12/69	17%	
Il-manteniment ta' remissjoni klinika f' ġimgha 52 fis-sottogrupp ta' pazjenti f' remissjoni f' ġimgha 10^e	41/79	52%	22/75	29%	24% (9.1, 38.6)^k
Mingħajr esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	37/64	58%	19/58	33%	
Esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	4/15	27%	3/17	18%	

	Ozanimod 0.92 mg (N=230)		Placebo (N=227)		Differenza fit-trattament % ^a (95% CI)
	n	%	n	%	
Remissjoni klinika minghajn kortikosteroidi^f	73	32%	38	17%	15% (7.8, 22.6)^j
Minghajn esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	55/154	36%	31/158	20%	
Esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	18/76	24%	7/69	10%	
Fejġan tal-mukuża^g	68	30%	32	14%	16% (8.2, 22.9)^j
Minghajn esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	51/154	33%	28/158	18%	
Esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	17/76	22%	4/69	6%	
Remissjoni klinika fit-tul^h	41	18%	22	10%	8% (2.8, 13.6)^l
Minghajn esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	37/154	24%	19/158	12%	
Esponiment preċedenti għal imblokkatur ta' TNF	4/76	5%	3/69	4%	

CI = intervall ta' kunfidenza; TNF = fattur ta' nekrozi mit-tumur.

^a Differenza fit-trattament (aġġustata għal fatturi ta' stratifikazzjoni ta' remissjoni klinika u l-użu fl-istess hin ta' kortikosteroidi f' ġimgha 10).

^b Ir-remissjoni klinika hija definita bħala: RBS = 0 punti u SFS ≤ punt wiehed (tnaqqs ta' ≥ punt wiehed mill-SFS fil-linja bażi) u sottopunteġġ endoskopiku ≤ punt wiehed minghajn frijabbiltà.

^c Rispons kliniku hu definit bħala tnaqqis mil-linja bażi fil-punteġġ Mayo magħmul minn 9 punti ta' ≥ 2 punti u ≥ 35% u tnaqqis mil-linja bażi fl-RBS ta' ≥ punt wiehed jew RBS assolut ta' ≤ punt wiehed.

^d Titjib endoskopiku huwa definit bħala: Sottopunteġġ endoskopiku ta' ≤ punt wiehed minghajn frijabbiltà.

^e Il-manteniment tar-remissjoni hu definit bħala remissjoni klinika f' ġimgha 52 f' sottosett tal-pazjenti f' remissjoni klinika f' ġimgha 10.

^f Remissjoni minghajn kortikosteroidi hi definita bħala remissjoni klinika f' ġimgha 52 waqt li ma jkunux qed jittiehdu kortikosteroidi għal ≥ 12-il ġimgha.

^g Fejġan tal-mukuża huwa definit bħala punteġġ endoskopiku Mayo ta' ≤ 1 minghajn frijabbiltà u anke remissjoni istoloġika (punteġġ Geboes < 2.0, li jindikaw li m'hemm l-ebda newtrofilu fil-kripti epiteljali jew lamina propria, l-ebda zieda fl-eosinofili, u l-ebda qerda tal-kripti, erozjoni, ulċerazzjoni, jew tessut bi granulazzjoni)

^h Remissjoni klinika fit-tul hi definita bħala remissjoni klinika f' ġimgha 10 u f' ġimgha 52 fl-individwi kollha li dahlu fil-perjodu ta' manteniment.

ⁱ p<0.0001.

^j p<0.001.

^k p=0.0025.

^l p=0.0030

Fejġan tal-mukuża minghajn steroidi u remissjoni sintomatika minghajn steroidi (2 komponenti)

Proporzjon sinifikattivament akbar ta' pazjenti ttrattati kontinwament b'ozanimod 0.92 mg kontra dawk li ntgħazlu b' mod każwali mill-ġdid għal placebo laħqu remissjoni sintomatika (42.2% ozanimod kontra 30.4% placebo) hielsa mill-kortikosteroidi (mill-inqas 12-il ġimgha) u titjib endoskopiku (40.0% ozanimod kontra 23.3% placebo) minghajn kortikosteroidi (mill-inqas 12-il ġimgha) f' ġimgha 52.

Remissjoni istoloġika f' ġimgha 10 u 52

Remissjoni istoloġika (definita bħala punteġġ tal-indiċi Geboes ta' < 2.0 punti), ġiet evalwata f' ġimgha 10 ta' TRUENORTH-I u f' ġimgha 52 ta' TRUENORTH-M. F' ġimgha 10, proporzjon sostanzjalment akbar ta' pazjenti ttrattati b'ozanimod 0.92 mg kisbu remissjoni istoloġika (18%) meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bi placebo (7%). F' ġimgha 52, ġie osservat il-manteniment tal-effett, bi proporzjon sostanzjalment akbar ta' pazjenti b' remissjoni istoloġika f' pazjenti ttrattati b'ozanimod 0.92 mg (34%) meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati bi placebo (16%).

Data fit-tul

Il-pazjenti li ma kisbux rispons kliniku fi tmiem il-perjodu ta' induzzjoni, li tilfu r-rispons fil-perjodu ta' manteniment jew li temmew l-istudju TRUENORTH kienu eleggibbli biex jidhru fi studju ta'

estensjoni open-label (OLE - *open label extension study*) u rċevew ozanimod 0.92 mg. Fost il-pazjenti li daħlu f'OLE, ir-remissjoni klinika, ir-rispons kliniku, it-titjib endoskopiku, u r-remissjoni sintomatika ġeneralment inżammu sa ġimgħa 142. Ma ġie identifikat l-ebda tħassib ġdid dwar is-sigurtà għal din l-estensjoni ta' studju f'pazjenti b'kolite ulċerattiva (b'tul ta' trattament ta' medja ta' 22 xahar).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati rizultati tal-istudji b'ozanimod f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f'MS u UC (ara sezzjoni 4.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Ozanimod jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin biex jifforma numru ta' metaboliti attivi li jiċċirkolaw, inklużi żewġ metaboliti attivi maġġuri, CC112273 u CC1084037, b'attività u selettività għal S1P₁ u S1P₅ simili għas-sustanza oriġinali. Il-konċentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) u l-erja taħt il-kurva (AUC) għal ozanimod, CC112273, u CC1084037 żdiedu b'mod proporzjonali fuq il-medda tad-doża ta' ozanimod 0.46 mg sa 0.92 mg (0.5 sa darba d-doża rakkomandata). Wara dożagġ multiplu, madwar 94% tas-sustanzi attivi totali li jiċċirkolaw huma rrapprezentati minn ozanimod (6%), CC112273 (73%), u CC1084037 (15%). F'doża ta' 0.92 mg mill-ħalq darba kuljum f'RRMS, il-medja ġeometrika [koeffiċjent tal-varjazzjoni (CV%)] tas- C_{max} u l-AUC_{0-24h} fl-istat fiss kienu ta' 231.6 pg/mL (37.2%) u 4223 pg*siegha/mL (37.7%), rispettivament, għal ozanimod u 6378 pg/mL (48.4%) u 132861 pg*siegha/mL (45.6%), rispettivament, għal CC112273. C_{max} u AUC_{0-24h} għal CC1084037 huma madwar 20% ta' dawk għal CC112273. Fatturi li jaffettwaw CC112273 japplikaw għal CC1084037 għax dawn huma metaboliti li jinterkonvertu. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li ma kien hemm l-ebda differenza notevoli f'dawn il-parametri farmakokinetiċi f'pazjenti b'MS jew UC li jirkadu.

Assorbiment

It-T_{max} ta' ozanimod hu madwar 6-8 sigħat. It-T_{max} ta' CC112273 hu madwar 10 sigħat. L-għoti ta' ozanimod ma' ikla b'ħafna xaham u kaloriji ma kellu l-ebda effett fuq l-esponiment għal ozanimod (C_{max} u AUC). Għalhekk, ozanimod jista' jittiehed mingħajr kunsiderazzjoni tal-ikel.

Distribuzzjoni

Il-medja (CV%) tal-volum apparenti ta' distribuzzjoni ta' ozanimod (V_z/F) kienet 5590 L (27%), li tindika distribuzzjoni estensiva fit-tessut. It-twaħħil ta' ozanimod mal-proteini tal-plażma tal-bniedem hu ta' madwar 98.2%. It-twaħħil ta' CC112273 u CC1084037 mal-proteini tal-plażma tal-bniedem hu madwar 99.8% u 99.3%, rispettivament.

Bijotrasformazzjoni

Ozanimod jiġi metabolizzat b'mod wiesa' minn diversi passaġġi tal-bijotrasformazzjoni inklużi aldehide dehydrogenase u alcohol dehydrogenase (ALDH/ADH), iżoforom 3A4 u 1A1 ta' cytochrome P450 (CYP), u mikroflora tal-imsaren u l-ebda sistema ta' enzimi partikolari ma tiddomina l-metaboliżmu globali. Wara dożagġ ripetut, l-AUCs taż-żewġ metaboliti attivi maġġuri CC112273 u CC1084037 jaqzbu l-AUC ta' ozanimod bi 13-il darba u 2.5 darbiet, rispettivament. Studji *in vitro* indikaw li monoamine oxidase B (MAO-B) hu responsabbli għall-formazzjoni ta' CC112273 (pemezz ta' metabolit attiv minuri intermedju RP101075) filwaqt li CYP2C8 u oxidoreductases huma involuti fil-metaboliżmu ta' CC112273. CC1084037 hu fformat direttament minn CC112273 u jgħaddi minn metaboliżmu reversibbli għal CC112273. L-interkonverżjoni bejn dawn iż-2 metaboliti attivi hija medjata minn carbonyl reductases (CBR), aldo-keto reductase (AKR) 1C1/1C2, u/jew 3 β - u 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD).

Eliminazzjoni

It-tneħħija medja (CV%) apparenti mill-halq għal ozanimod kienet madwar 192 L/siegħa (37%). Il-half-life ($t_{1/2}$) ta' ozanimod fil-plażma medja (CV%) kienet madwar 21 siegħa (15%). L-istat fiss għal ozanimod inkiseb fi żmien 7 ijiem, bil-proporzjon ta' akkumulazzjoni stmat wara għoti ripetut mill-halq ta' 0.92 mg darba kuljum ta' madwar 2.

Il-half-life effettiva ($t_{1/2}$) medja (CV%) ta' CC112273 bbażata fuq il-mudell kienet madwar 11-il jum (104%) f'pazjenti b'RMS, biż-żmien medju (CV%) għall-istat fiss ikun ta' madwar 45 jum (45%) u l-proporzjon tal-akkumulazzjoni ta' madwar 16 (101%) li jindikaw il-predominanza ta' CC112273 fuq ozanimod. Il-livelli fil-plażma ta' CC112273 u l-metabolit dirett u interkonverżiv tiegħu CC1084037 naqsu b'mod parallel fil-fażi terminali, li rriżulta f' $t_{1/2}$ simili għaž-żewġ metaboliti. Il-kisba tal-istat fiss u l-proporzjon tal-akkumulazzjoni għal CC1084037 huma mistennija li jkunu simili għal CC112273.

Wara doża waħda mill-halq ta' 0.92 mg ta' [14C]-ozanimod, madwar 26% u 37% tar-radjoattività giet irkuprata mill-awrina u l-ippurġar, rispettivament, komposta primarjament minn metaboliti inattivi. Il-koncentrazzjonijiet ta' ozanimod, CC112273, u CC1084037 fl-awrina kienu negliġibbli, li tindika li t-tneħħija renali mhix passaġġ tal-eliminazzjoni importanti għal ozanimod, CC112273, u CC1084037.

Farmakokinetika fi gruppi speċifiċi ta' pazjenti

Indeboliment tal-kliewi

Fi prova magħmula apposta ta' indeboliment tal-kliewi, wara doża waħda ta' 0.23 mg ta' ozanimod mill-halq, l-esponimenti (AUC_{last}) għal ozanimod u CC112273 kienu madwar 27% oghla u 23% aktar baxxi, rispettivament, f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju ($n = 8$) meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi ($n = 8$). Abbażi ta' din il-prova, l-indeboliment tal-kliewi ma kellu l-ebda effetti klinikament importanti fuq il-farmakokinetika ta' ozanimod jew CC112273. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Fi prova magħmula apposta ta' indeboliment tal-fwied, wara doża waħda ta' 0.23 mg ta' ozanimod mill-halq, l-esponimenti (AUC_{last}) għal ozanimod u CC112273 kienu madwar 11% oghla u 31% aktar baxxi, rispettivament, f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh A; $n = 8$) meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied ($n = 7$). L-esponimenti (AUC_{last}) għal ozanimod u CC112273 kienu madwar 27% oghla u 33% aktar baxxi, rispettivament, f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B; $n = 8$) meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied ($n = 8$). Dawn id-differenzi ma kinux ikkunsidrati li kellhom sinifikat kliniku. Il-farmakokinetika ta' ozanimod ma gietx evalwata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti li jkollhom indeboliment hafif jew moderat tal-fwied (Child-Pugh klassi A u B). L-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied hu kontraindikati (Child-Pugh klassi C) (ara sezzjoni 4.3).

Anzjani

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li l-esponiment fl-istat fiss (AUC) ta' CC112273 f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena kienet madwar 3 - 4% oghla minn dak f'pazjenti ta' bejn 45 - 65 sena u 27% oghla minn dak f'pazjenti adulti taħt il-45 sena. M'hemmx differenza notevoli fil-farmakokinetiċi ta' pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

L-ebda *data* mhi disponibbli dwar l-għoti ta' ozanimod lil pazjenti pedjatriċi jew adolexxenti (< 18-il sena).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-ġrieden (sa 4 ġimghat), firien (sa 26 ġimgha) u xadini (sa 39 ġimgha), ozanimod affettwa b'mod sinifikanti s-sistema tal-limfojde (limfopenija, atrofiġja tal-limfojde u tnaqqis fir-rispons tal-antikorpi) u zied il-piż tal-pulmun u l-inċidenza ta'

infiltrati alveolari mononukleari, li huwa konsistenti mal-attività primarja tiegħu fir-riċetturi ta' S1P₁ (ara sezzjoni 5.1). Fil-livelli tal-ebda effett avvers osservat fi studji dwar tossiċità kronika, esponimenti sistemici għall-metaboliti attivi ewlenija sproporzjonati u persistenti CC112273 u CC1084037 fil-bniedem (ara sezzjoni 5.2), u anki għas-sustanzi attivi totali fil-bniedem (ozanimod ikkombinat mal-metaboliti msemmija), kienu aktar baxxi minn daww mistennija fil-pazjenti bid-doża massima tal-bniedem ta' 0.92 mg ozanimod.

Ġenotossiċità u karċinoġenicità

Ozanimod u l-metaboliti prinċipali attivi tiegħu fil-bniedem ma żvelawx potenzjal ġenotossiku *in vitro* u *in vivo*.

Ozanimod kien evalwat għall-karċinoġenicità fil-bijoassaġġ ta' 6 xhur fil-ġrieden Tg.rasH2 u fil-bijoassaġġ ta' sentejn fil-firien. Fil-bijoassaġġ ta' sentejn fil-firien, ma kienu preżenti l-ebda tumuri relatati mat-trattament fi kwalunkwe doża ta' ozanimod. Madanakollu, l-esponiment għall-metaboliti fl-ogħla doża ttestjata, kien 62% tal-esponiment fil-bnedmin għal CC112273 u 18% tal-esponiment fil-bnedmin għal CC1084037 bid-doża klinika massima ta' 0.92 mg ozanimod.

Fl-istudju ta' 6 xhur fil-ġrieden Tg.rasH2, l-emanġjosarkomi żdiedu b'mod statistikament sinifikanti u b'mod marbut mad-doża. Fid-doża l-baxxa (8 mg/kg/jum), l-inċidenza ta' emanġjosarkoma żdiedet b'mod statistikament sinifikanti kemm fl-irġiel u kif ukoll fin-nisa fil-livelli tad-doża tan-nofs u għolja (25 mg/kg/jum u 80 mg/kg/jum) meta mqabbla mal-kontrolli fl-istess hin. B'kuntrast mal-firien u l-bnedmin, l-agonizmu tar-riċettur S1P₁ tal-ġrieden jirriżulta fi produzzjoni sostnuta tal-fattur tat-tkabbir tal-plaċenta 2 (PLGF2) u sussegwentement, mitożi persistenti taċ-ċelloli endoteljali vaskulari, li potenzjalment twassal għal emanġjosarkomi speċifiċi għall-ispeċi b'agonisti S1P₁. Għalhekk, l-emanġjosarkomi marbuta mal-agonizmu tar-riċettur S1P₁ fil-ġrieden jistgħu jkunu speċifiċi għall-ispeċi u ma jwassrux riskju għall-bnedmin.

Ma kienu preżenti l-ebda tumuri oħrajn relatati mat-trattament fi kwalunkwe doża fl-istudju tal-ġrieden Tg.rasH2. Bl-iktar doża baxxa ttestjata, l-esponiment fil-ġrieden Tg.rasH2 għaż-żewġ metaboliti attivi, ewlenija u sproporzjonati fil-bniedem, għal CC112273 kien 2.95 darbjet oghla u għal CC1084037 kien 1.4 darbjet oghla mill-esponiment fil-bnedmin bid-doża klinika massima ta' 0.92 mg ozanimod.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Ozanimod ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità fl-irġiel u n-nisa sa madwar 150 darba iktar mill-esponiment sistemiku għas-sustanzi attivi totali (ozanimod u l-metaboliti CC112273 u CC1084037 ikkombinati) bid-doża massima tal-bniedem ta' 0.92 mg ozanimod.

L-iżvilupp embrijofetali kien affettwat b'mod avvers bit-trattament tal-omm b'ozanimod, b'ebda marġini tas-sigurtà (fniek) jew marġini tas-sigurtà baxxi (firien) bbażati fuq il-paragun tal-esponimenti sistemici għas-sustanzi attivi totali, li jirriżulta f'embrijoletalità u teratoġenicità (edema ġeneralizzata/anasarka u testikoli f'pożizzjoni hażina fil-firien, vertebri tad-denb f'pożizzjoni hażina u malformazzjonijiet tal-arterji u l-vini kbar fil-fniek). Is-sejbiet vaskulari fil-firien u l-fniek huma konsistenti mal-farmakoloġija mistennija ta' S1P₁.

L-iżvilupp qabel u wara t-twelid ma kienx affettwat mill-ġhoti ta' ozanimod sa 5.6 darbjet iktar mill-esponiment sistemiku għas-sustanzi attivi totali bid-doża massima tal-bniedem ta' 0.92 mg ozanimod. Ozanimod u l-metaboliti kienu preżenti fil-ħalib tal-firien.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Microcrystalline cellulose
Silica anidra kolloidali

Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Zeposia 0.23 mg u 0.46 mg

Ġelatina

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide isfar (E172)

Iron oxide iswed (E172)

Iron oxide aħmar (E172).

Zeposia 0.92 mg

Ġelatina

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide isfar (E172)

Iron oxide aħmar (E172).

Linka tal-istampar

Shellac (E904)

Iron oxide iswed (E172)

Propylene glycol (E1520)

Soluzzjoni tal-ammonia kkonċentrata (E527)

Potassium hydroxide (E525)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Polyvinyl chloride (pVC) / polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) / folji tal-fojl tal-aluminju.

Pakkett tal-bidu tat-trattament: Zeposia 0.23 mg u 0.46 mg

Daqs tal-pakkett ta' 7 kapsuli ibsin (4 x 0.23 mg, 3 x 0.46 mg).

Pakkett ta' manteniment: Zeposia 0.92 mg

Daqs tal-pakkett ta' 28 jew 98 kapsuli ibsin.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pakkett tal-bidu tat-trattament - Zeposia 0.23 mg / 0.46 mg kapsuli ibsin

EU/1/20/1442/001 (Daqs tal-pakkett ta' 7 kapsuli ibsin)

Pakkett ta' manteniment - Zeposia 0.92 mg kapsuli ibsin

EU/1/20/1442/002 (Daqs tal-pakkett ta' 28 kapsuli ibsin)

EU/1/20/1442/003 (Daqs tal-pakkett ta' 98 kapsuli ibsin)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Mejju 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel it-tnedija ta' Zeposia f'kull Stat Membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, li jinkludi media tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspetti oħra tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru (MS) fejn Zeposia huwa mqiegħed fis-suq, il-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa kollha li beħsiebhom jagħtu riċetta għal Zeposia jiġu pprovduti b'Pakkett ta' Informazzjoni għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa, li jkun fih dawn li ġejjin:

- Informazzjoni dwar fejn jistgħu jsibu s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) l-aktar riċenti;

- Lista ta' verifika għall-Professjonisti tal-Kura tas-Sahha;
- Gwida għall-Pazjent/Persuna li tiehu hsieb il-pazjent
- Kard biex tfakkar lill-pazjent speċifika għat-tqala.

Lista ta' Verifika għall-Professjonisti tal-Kura tas-Sahha

Il-lista ta' verifika għall-Professjonisti tal-Kura tas-Sahha għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Żieda fid-doża fil-bidu tat-trattament
 - Ibda t-trattament b'0.23 mg darba kuljum fil-Granet 1-4, imbagħad zid id-doża għal 0.46 mg darba kuljum fil-Granet 5-7. Wara ż-żieda fid-doża fuq 7 ijiem, id-doża ta' darba kuljum hija ta' 0.92 mg, minn Jum 8 'il quddiem.
- Il-bidu mill-ġdid tat-terapija wara interruzzjoni fit-trattament
 - L-istess kors taż-żieda fid-doża deskritt fit-tabella t'hawn fuq hu rakkomandat meta t-trattament jiġi interrott għal:
 - jum wiehed jew aktar matul l-ewwel 14-il jum tat-trattament.
 - aktar minn 7 ijiem konsekuttivi bejn Jum 15 u Jum 28 tat-trattament.
 - aktar minn 14-il jum konsekuttiv wara Jum 28 tat-trattament.
- Jekk it-trattament jiġi mwaqqaf għal perjodu ta' żmien iqsar minn dan t'hawn fuq, it-trattament għandu jitkompla bid-doża li jmiss kif ippjanat.
- Rekwiziti għall-monitoraġġ fil-bidu tat-trattament:

Qabel l-ewwel doża

 - Wettaq elettrokardjogramm (ECG) tal-linja bażi qabel l-ewwel doża ta' Zeposia;
 - Ikkunsidra riżultati riċenti (fl-aħħar 6 xhur) ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied għal-livelli ta' transaminase u bilirubina;
 - Ikkunsidra riżultati riċenti (fi żmien 6 xhur jew wara t-twaqqif ta' terapija preċedenti) ta' għadd komplet taċ-ċelloli tad-demem, inkluż l-għadd tal-limfoċiti;
 - Aghmel appuntament għal evalwazzjoni oftalmoloġika qabel ma tibda t-trattament b'Zeposia għal pazjenti b'diabetes mellitus, uveite, jew storja medika ta' mard fir-retina.
 - Jehtieg li jiġi kkonfermat riżultat negattiv għat-test tat-tqala f'nisa li jistgħu johorgu tqal qabel ma jinbeda t-trattament b'Zeposia.

Sa 6 sigħat wara l-ewwel doża għal pazjenti li jirrikjedu osservazzjoni għall-ewwel doża

 - F'pazjenti b'ċerti kundizzjonijiet kardijaċi li kienu hemm minn qabel (rata tat-taħbit tal-qalb waqt il-mistrieħ ta' <55 bpm, imblokk AV tat-tieni grad [Mobitz tip I] jew storja medika ta' infart mijokardiku jew insuffiċjenza tal-qalb)
 - Immonitorja għal 6 sigħat wara l-ewwel doża ta' Zeposia għal sinjali u sintomi ta' bradikardija sintomatika, b'kejl kull siegħa tal-polz u l-pessjoni tad-demem.
 - Wettaq ECG qabel u fit-tmiem tal-perjodu ta' monitoraġġ ta' 6 sigħat.
 - Jista' jkun meħtieġ monitoraġġ estiż fis-sitwazzjonijiet li ġejjin jekk 6 sigħat wara d-doża
 - ir-rata tat-taħbit tal-qalb hi inqas minn 45 bpm
 - ir-rata tat-taħbit tal-qalb li tkun fl-inqas valur wara d-doża, li tissuggerixxi li t-tnaqqis massimu fir-rata tat-taħbit tal-qalb jista' jkun li għadu ma sehħx
 - hemm evidenza ta' bidu ġdid ta' imblokk AV tat-tieni grad jew oghla fl-ECG ta' 6 sigħat wara d-doża
 - l-intervall ta' QTc jkun ≥ 500 msec
- Meta jinbeda Zeposia f'pazjenti bi:
 - Storja medika ta' waqfien tal-qalb, mard ċerebrovaskulari, pressjoni għolja mhux ikkontrollata, jew apnea tal-irqad severa mhux ittrattata, storja medika ta' sinkope jew bradikardija sintomatika rikorrenti;
 - Titwil sinifikanti fl-intervall QT li jkun hemm minn qabel (QTc aktar minn 500 msec) jew riskji oħra għat-titwil tal-QT, u pazjenti li jkunu qed jiehdu prodotti mediċinali minbarra imblokkaturi beta u imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju li jistgħu jippotenzjaw il-bradikardija;

- Prodotti medicinali attwali ta' klassi Ia (eż, quinidine, disopyramide) jew klassi III (eż, amiodarone, sotalol) kontra l-arritmija;
Għandu jiġi kkonsultat kardjologu qabel ma jinbada Zeposia biex jiġi ddeterminat jekk Zeposia jistax jinbada mingħajr periklu u biex tiġi ddeterminata l-iktar strateġija xierqa ta' monitoraġġ.
- Għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta jinbada Zeposia f'pazjenti li qed jiehdu mediċini li huma magħrufin li jnaqqsu r-rata tat-tahbit tal-qalb.
- Zeposia hu kontraindikata f'pazjenti bi:
 - Stat ta' immunodeficijenza li jippredisponi għal infezzjonijiet sistemici opportunistiċi;
 - Infezzjonijiet attivi severi, infezzjonijiet kroniċi attivi bħal epatite u tuberkuulozi;
 - Tumuri malinni attivi;
 - Indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh klassi C);
 - Infart mijokardijaku (MI, *myocardial infarction*), anġina instabbli, puplesija, attakk iskemiku temporanju, insufficijenza tal-qalb dekumpensata li teħtieġ rikoverar l-isptar jew insufficijenza tal-qalb tal-Klassi III/IV tan-New York Heart Association (NYHA) fl-aħħar 6 xhur;
 - Storja medika jew preżenza ta' imblokk atriyoventrikulari (AV, *atrioventricular block*) tat-tieni grad ta' Tip II jew imblokk AV tat-tielet grad jew sindrome tas-sinus marid sakemm il-pazjent m'għandux pacemaker li jiffunzjona;
 - Matul it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni effettiva;
 - Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata.
- Zeposia jnaqqas l-għadd tal-limfoċiti fid-demem periferali. L-għadd shiħ taċ-ċelloli tad-demem (CBC, *complete blood count*) għandu jiġi ċċekkjat fil-pazjenti kollha qabel ma tinbada t-terapija (fi żmien 6 xhur jew wara li titwaqqaf it-terapija preċedenti) u mmonitorjat perjodikament matul it-trattament b'Zeposia. It-trattament għandu jiġi interrott jekk l-għadd tal-limfoċiti jiġi kkonfermat bhala $<0.2 \times 10^9/L$ u l-bidu mill-ġdid ta' Zeposia jista' jiġi kkunsidrat jekk il-livell jilhaq $>0.5 \times 10^9/L$.
- Zeposia għandu effett immunosoppressiv li jippredisponi lill-pazjenti għal riskju ta' infezzjoni, inklużi infezzjonijiet opportunistiċi, u jista' jżid ir-riskju li wieħed jiżviluppa tumuri malinni, inkluż dawk tal-ġilda. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni, speċjalment dawk li jkollhom kundizzjonijiet jew fatturi magħrufa fl-istess hin, bħal terapija immunosoppressiva preċedenti. Jekk dan ir-riskju hu suspettat, it-twaqqif tat-trattament għandu jiġi kkunsidrat fuq bażi tal-każ partikolari.
 - Il-bidu tat-trattament f'pazjenti b'infezzjoni attiva severa għandu jiġi ttardjat sakemm l-infezzjoni tgħaddi. Għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf it-trattament matul infezzjonijiet serji. Terapiji antineoplastiċi, immunomodulatorji jew immunosoppressivi mingħajr kortikosteroidi m'għandhomx jingħataw fl-istess hin minhabba r-riskju ta' effetti addittivi fuq is-sistema immuni.
 - Huwa rakkomandat li jkun hemm vigilanza għal karċinoma taċ-ċelloli bażali u neoplazmi oħra tal-ġilda. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex joqogħdu attenti mill-esponiment għad-dawl tax-xemx mingħajr protezzjoni. Il-pazjenti m'għandhomx jingħataw fototerapija b'radjazzjoni UV-B jew fotokimoterapija-PUVA fl-istess hin.
- Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet immedjatament lil min kitbilhom ir-riċetta u sa 3 xhur wara li jwaqqfu t-trattament b'Zeposia.
 - Għandha ssir evalwazzjoni dijanjostika fil-pront f'pazjenti li jkollhom sintomi ta' infezzjoni waqt li jkunu qed jirċievu Zeposia, jew fi żmien 3 xhur li jkunu waqqfu t-trattament b'Zeposia
 - Dawk li jiktbu r-riċetti għandhom joqogħdu attenti hafna għal sintomi kliniċi li jinkludu sintomi newroloġiċi jew psikjatriċi mhux mistennija jew sejbiet tal-MRI li jindikaw PML.

Jekk tkun issuspettata PML, għandu jsir eżami fiżiku u newroloġiku komplet (inkluż il-possibilità li jsir MRI) u t-trattament b'Zeposia għandu jitwaqqaf sakemm tiġi eskluża PML. Jekk PML tiġi kkonfermata, it-trattament b'Zeposia għandu jitwaqqaf.

- L-użu ta' tilqim ħaj attenwat għandu jiġi evitat matul u għal 3 xhur wara t-twaqqif tat-trattament b'Zeposia. Iċċekkja l-istatus tal-antikorp tal-varicella zoster virus (VZV) f'pazjenti li ma jkollhomx storja medika ta' varicella kkonfermata minn professjonista tal-kura tas-saħħa jew dokumentazzjoni ta' kors shih tat-tilqim kontra l-varicella. Jekk ikun negattiv, it-tilqim kontra l-VZV huwa rrakkomandat mill-inqas xahar qabel ma jinbeda t-trattament b'Zeposia.
- Zeposia huwa kontraindikata matul it-tqala u f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni effettiva.
 - Irid jiġi kkonfermat rizultat tat-test tat-tqala negattiv qabel ma jinbeda t-trattament f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal. Irid jiġi rrepetut f'intervalli xierqa.
 - Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jiġu infurmati bir-riskji ta' Zeposia għall-fetu qabel ma jinbeda t-trattament, iffacilitat permezz tal-kard specifika għat-tqala biex tfakkar lill-pazjent.
 - Nisa li jistgħu jgħorġu tqal iridu jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament b'Zeposia u għal mill-inqas 3 xhur wara t-twaqqif tat-trattament b'Zeposia.
 - Zeposia għandu jitwaqqaf 3 xhur qabel ma tiġi ppjanata tqala.
 - In-nisa m'għandhomx jinqabdu tqal waqt li qed jiehdu it-trattament. Jekk mara toħroġ tqala waqt it-trattament, Zeposia irid jitwaqqaf. Għandu jingħata parir mediku dwar ir-riskju ta' effetti ħżiena lill-fetu assoċjati mat-trattament b'Zeposia u għandhom isiru eżamijiet ultrasonografiċi.
 - Hemm possibilità li terġa' tfegġ l-attività tal-marda meta jitwaqqaf it-trattament b'Zeposia minhabba tqala jew ippjanar biex il-mara toħroġ tqala.
- Għandha tiġi mmonitorjata l-funzjoni tal-fwied (il-livelli ta' transaminases u bilirubina) f'Xhur 1, 3, 6, 9 u 12 tat-terapija b'Zeposia u minn żmien għal żmien wara.
- Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata b'mod regolari matul it-trattament b'Zeposia.
- Pazjenti li jkollhom sintomi viżwali ta' edema makulari għandhom jiġu evalwati u, jekk din tkun konfermata, it-trattament b'ozanimod għandu jitwaqqaf. Pazjenti b'dijabete mellitus, uveite jew storja medika ta' mard tar-retina għandha ssirilhom evalwazzjoni oftalmoloġika qabel jinbeda t-trattament b'ozanimod u jsirulhom evalwazzjonijiet ta' segwitu waqt li jkun qad jirċievu t-terapija.
- Min jikteb ir-riċetta għandu jipprovi lill-pazjent/persuna li tiehu ħsieb il-pazjent bil-gwida għall-pazjent/persuna li tiehu ħsieb il-pazjent u bil-kard specifika għat-tqala biex tfakkar lill-pazjent.

Gwida għall-Pazjent/Persuna li tiehu ħsieb il-pazjent

Il-gwida għall-pazjent/persuna li tiehu ħsieb il-pazjent għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- X'inhu Zeposia u kif jaħdem;
- X'inhu l-isklerozi multipla;
- X'inhu l-kolite ulċerattiva;
- Il-pazjenti għandhom jaqraw il-fuljett ta' tagħrif bir-reqqa qabel ma jibdew it-trattament u għandhom iżommuh f'każ li jkollhom bżonn jergħu jirreferu għalih matul it-trattament;
- L-importanza li wieħed jirrapporta reazzjonijiet avversi;
- Il-pazjenti għandu jkollhom ECG fil-linja bazi qabel ma jirċievu l-ewwel doża ta' Zeposia.
- Zeposia m'għandux jerga' jintuża jekk kellek attakk tal-qalb, anġina, puplesija jew puplesija żgħira (attakk iskemiku temporanju), jew ċerti tipi ta' insuffiċjenza tal-qalb severa fl-aħhar 6 xhur jew jekk għandek ċerti tipi ta' taħbit irregolari jew anormali tal-qalb (aritmija) – it-tabib tiegħek ser jiċċekkja qalbek qabel ma jinbeda t-trattament. Għandu jkun hemm kawtela bl-użu fl-istess hin ta' mediċini li jbaxxu r-rata tat-taħbit tal-qalb tiegħek. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jgħidu lil kull tabib li jaraw li huma qed jiehdu trattament b'Zeposia.

- Għal pazjenti b'ċerti kundizzjonijiet tal-qalb, ir-rata tat-tahbit tal-qalb għandha tiġi mmonitorjata għal 6 sigħat jew aktar wara l-ewwel doża ta' Zeposia, inkluż iċċekkjar tar-rata tal-polz u tal-pessjoni tad-demem kull siegħa. Għal dawn il-pazjenti, għandha ssir ukoll ECG qabel u wara s-6 sigħat.
- Il-pazjenti għandhom jirrappurtaw immedjatement sintomi li jindikaw rata baxxa ta' tahbit tal-qalb (bħal sturdament, vertigo, nawsja, jew palpitazzjonijiet) wara l-ewwel doża ta' Zeposia;
- Il-pazjenti għandhom jinfurmaw lil min kitbilhom ir-riċetta f'każ li jitwaqqaf it-trattament, peress li l-kors taz-zieda fid-doża inizjali jehtieg li jiġi ripetut, skont kemm iddum l-interruzzjoni fit-trattament u ż-żmien li jkun għadda minn meta nbeda t-trattament b'Zeposia;
- Il-pazjenti għandhom jirrappurtaw kwalunkwe sintomi/sinjali newroloġiċi u/jew psikjatriċi mhux mistennija (bħal bidu f'daqqa ta' wġiġh ta' ras sever, konfużjoni, aċċessjonijiet, dgħufija progressiva, guffaġni u telf tal-vista) jew deterjorament newroloġiku aċċelerat lit-tobba tagħhom;
- Il-pazjenti jingħataw rakkomandazzjoni biex jieħdu t-tilqima għall-varicella zoster (ġidri r-rih) xahar qabel ma jibdeu it-trattament b'Zeposia, jekk il-pazjent mhux protett u jrid li jkun protett kontra l-virus;
- Sinjali u sintomi ta' infezzjoni, li għandhom jiġu rrappurtati immedjatement lil min ikun kiteb ir-riċetta matul u sa 3 xhur wara t-twaqqif tat-trattament b'Zeposia;
- Kwalunkwe sintomi ta' indeboliment tal-vista għandhom jiġu rrappurtati immedjatement lil min ikun kiteb ir-riċetta matul u sa 3 xhur wara t-twaqqif tat-trattament b'Zeposia;
- Zeposia ma jridx jintuża matul it-tqala u fin-nisa li jistgħu jōhorgu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni effettiva. In-nisa li jistgħu jōhorgu tqal għandhom:
 - Ikunu infurmati dwar ir-riskji serji għall-fetu;
 - Ikollhom riżultat negattiv għat-test tat-tqala qabel ma jibdeu Zeposia. Irid jiġi rrepetut f'intervalli xierqa;
 - Ikunu infurmati dwar il-htieġa li jużaw kontraċezzjoni effettiva matul u għall-inqas sa 3 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament b'Zeposia;
 - Ikunu infurmati li hemm possibiltà li terġa' tfeġġ l-attività tal-marda meta jitwaqqaf it-trattament b'Zeposia minhabba tqala jew ippjanar biex il-mara toħroġ tqila;
 - Jirrappurtaw immedjatement lil min kitbilhom ir-riċetta kwalunkwe tqala (intenzjonata jew mhux intenzjonata) matul u sa 3 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament b'Zeposia. Jekk ikunu meħtieġa, għandhom jiġu offruti eżamijiet ultrasonografici;
- Għandu jsir test tal-funzjoni tal-fwied qabel ma jinbeda t-trattament; il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied għandu jsir f'Xhur 1, 3, 6, 9 u 12 waqt it-terapija b'Zeposia, u wara għandu jibqa' jsir b'mod perjodiku;
- Il-pessjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata b'mod regolari matul it-trattament b'Zeposia;
- Zeposia jista' jżid ir-riskju ta' kanċer tal-ġilda. Il-pazjenti għandhom jillimitaw l-esponiment tagħhom għad-dawl tax-xemx u d-dawl UV (ultravjola), billi jilbsu lbies protettivi u japplikaw krema għall-protezzjoni kontra x-xemx b'mod regolari (b'fattur għoli tal-protezzjoni kontra x-xemx).

Kard Speċifika għat-Tqala biex Tfakkar lill-Pazjenta

Il-kard speċifika għat-tqala biex tfakkar lill-pazjenta (għan-nisa li jistgħu jōhorgu tqal) għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Zeposia huwa kontraindikata matul it-tqala u fin-nisa li jistgħu jōhorgu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni effettiva;
- It-tobba jipprovdu l-pariri qabel ma jinbeda t-trattament u regolarment minn hemm 'il quddiem rigward ir-riskju teratoġeniku ta' Zeposia u l-azzjonijiet meħtieġa biex jiġi mminimizzat dan ir-riskju;
- Nisa li jistgħu jōhorgu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt li jkunu qed jieħdu Zeposia u għal 3 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament;
- Irid isir test tat-tqala u jiġu vverifikati riżultati negattivi minn min jikteb ir-riċetta qabel jibda t-trattament. Irid jiġi rrepetut f'intervalli xierqa;
- Jekk mara toħroġ tqila waqt it-trattament, ozanimod irid jitwaqqaf. Għandu jingħata parir mediku dwar ir-riskju ta' effetti ħżiena lill-fetu assoċjati mat-trattament b'Zeposia u għandhom isiru eżamijiet ultrasonografici.

- Zeposia ghandu jitwaqqaf 3 xhur qabel ma tigi ppjanata tqala;
- Hemm possibilità li terġa' tfeġġ l-attività tal-marda meta jitwaqqaf it-trattament b'Zeposia minhabba tqala jew ippjanar biex il-mara tohroġ tqila.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Pakkett tal-bidu li fih ġimgha wahda ta' trattament

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zeposia 0.23 mg kapsuli ibsin
Zeposia 0.46 mg kapsuli ibsin
ozanimod

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa ta' 0.23 mg fiha 0.23 mg ta' ozanimod (bhala hydrochloride).
Kull kapsula iebsa ta' 0.46 mg fiha 0.46 mg ta' ozanimod (bhala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

Pakkett tal-bidu tat-trattament

Kull pakkett ta' 7 kapsuli ibsin għal skeda ta' trattament ta' ġimgha wahda fih:

4 kapsuli ibsin ta' 0.23 mg

3 kapsuli ibsin ta' 0.46 mg

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Għal użu orali.

Ġimgha 1

Jum 1 - Jum 7

Irreferi għall-wallet card għad-doża ta' kuljum

Kodiċi QR biex tiġi inkluża

www.zeposia-eu-pil.com

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1442/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Zeposia 0.23 mg
Zeposia 0.46 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja għall-pakkett tal-bidu tat-trattament

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zeposia 0.23 mg kapsuli ibsin
Zeposia 0.46 mg kapsuli ibsin
ozanimod

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bristol-Myers Squibb

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zeposia 0.92 mg kapsuli ibsin
ozanimod

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa ta' 0.92 mg fiha 0.92 mg ta' ozanimod (bhala hydrochloride).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula iebsa

28 kapsula iebsa

98 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

Kodiċi QR biex tiġi inkluża

www.zeposia-eu-pil.com

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1442/002 (Daqs tal-pakkett ta' 28 kapsuli ibsin)
EU/1/20/1442/003 (Daqs tal-pakkett ta' 98 kapsuli ibsin)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Zeposia 0.92 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zeposia 0.92 mg kapsuli ibsin
ozanimod

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bristol-Myers Squibb

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Zeposia 0.23 mg kapsuli ibsin

Zeposia 0.46 mg kapsuli ibsin

Zeposia 0.92 mg kapsuli ibsin

ozanimod

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Zeposia u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zeposia
3. Kif għandek tiehu Zeposia
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Zeposia
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Zeposia u għalxiex jintuża

Zeposia fih is-sustanza attiva ozanimod li tiffirma parti minn grupp ta' mediċini li jistgħu jnaqqsu n-numru ta' ċelloli tad-demem bojod (limfoċiti) li jiċċirkolaw liberament madwar il-ġisem.

Zeposia hu indikat għall-mard li ġej:

- Sklerozi multipla
- Kolite ulċerattiva

Sklerozi multipla

Zeposia hu indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti li għandhom sklerozi multipla li tirkadi u tbatti (RRMS, *relapsing remitting multiple sclerosis*) b'marda attiva.

- Sklerozi multipla (MS, *multiple sclerosis*) hija marda fejn is-sistema immuni (id-difiżi tal-ġisem, inkluż ċelloli tad-demem bojod) bi żball jattakkaw il-kisja protettiva madwar in-nervituri fil-moħħ u fis-sinla. Dan iwaqqaf lin-nervituri milli jiffunzjonaw sew u jista' jirriżulta f'sintomi bħal: titrix, diffikultà biex timxi, u problemi bil-vista u bil-bilanċ.
- Fi sklerozi multipla li tirkadi u tbatti, l-attakki fuq iċ-ċelloli tan-nervituri huma segwiti minn perjodi ta' rkupru. Is-sintomi jistgħu jgħibu matul il-perjodi ta' rkupru, iżda xi problemi jistgħu jippersistu.

Zeposia jghin jilqa' kontra attacki fuq in-nervituri billi jwaqqaf ċertu ċelloli bojod tad-demmi milli jilhq' l-mohh u s-sinsla fejn jistghu jikkawżaw infjammazzjoni u ħsara lill-kisja protettiva tan-nervituri.

Kolite ulċerattiva

Zeposia huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva (UC - *ulcerative colitis*) attiva b'mod minn moderat sa sever.

- Il-kolite ulċerattiva hi marda infjammatorja tal-imsaren. Jekk għandek kolite ulċerattiva, l-ewwel se tinghata mediċini oħrajn. Jekk ma ttrisspondix b'mod tajjeb bizżejjed jew tkun intoleranti għal dawn il-mediċini, tista' tinghata Zeposia biex jitnaqqsu s-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

Zeposia jghin biex inaqqas l-infjammazzjoni fil-kolite ulċerattiva billi jwaqqaf ċerti ċelloli bojod tad-demmi milli jilhq' l-kisja intestinali.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Zeposia

Tihux Zeposia:

- jekk inti allergiku għal ozanimod jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- jekk il-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek qallek li inti għandek sistema immuni mdgħajfa hafna
- jekk kellek attack tal-qalb, angina, puplesija jew puplesija zghira (TIA, Transient Ischemic Attack - Attack Iskemiku Temporanju), jew ċerti tipi ta' insufficjenza severa tal-qalb fl-aħħar 6 xhur
- jekk għandek ċerti tipi ta' tahbit irregolari jew anormali tal-qalb (aritmija) – it-tabib tiegħek ser jiċċekkja qalbek qabel ma jibda t-trattament
- jekk għandek infezzjoni severa bħal epatite jew tuberkulozi
- jekk għandek kanċer
- jekk għandek problemi severi tal-fwied
- jekk inti tqila jew int mara li tista' tohrog' tqila u m'intix tuża kontraċezzjoni effettiva.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Zeposia jekk:

- għandek rata baxxa ta' tahbit tal-qalb jew qed tiehu jew hadt dan l-aħħar mediċini li jnaqqsu r-rata ta' tahbit tal-qalb tiegħek (bħal imblokkaturi beta jew imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju);
- għandek problemi severi biex tiehu n-nifs meta torqod (apnea severa tal-irqad) li mhumiex ittrattati;
- għandek problemi tal-fwied;
- għandek infezzjoni;
- għandek livelli baxxi ta' tip ta' ċellola tad-demmi bajda - imsejha limfociti;
- qatt ma kellek, jew m'intix ċert kellekx gidri r-riħ;
- dan l-aħħar ingħatajt tilqima jew qed tippjana biex tirċievi tilqima;
- inti jew xi hadd ieħor tinnotaw aggravar tas-sintomi ta' MS tiegħek kif ukoll xi sintomi godda jew mhux familjari. Dawn jistghu jkunu minhabba infezzjoni rari tal-mohh li tissejjah lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML, progressive multifocal lewkoenċefalopatija);
- qatt kellek problemi bil-vista tiegħek jew sintomi oħra ta' akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-parti ċentrali tar-retina li tissejjah il-makula (kundizzjoni magħrufa bħala edema makulari);
- għandek infjammazzjoni tal-għajn (uveite);
- għandek id-dijabete (li tista' tikkawża problemi b'għajnejk);
- għandek mard tal-pulmun sever (fibrozi pulmonari jew mard pulmonari ostruttiv kroniku);

Qabel tibda tiehu Zeposia, it-tabib tiegħek se jiċċekkja qalbek permezz ta' elettrokardjogramma (ECG).

Jekk għandek ċerti kundizzjonijiet tal-qalb it-tabib tiegħek se jimmonitorjak għal mill-inqas l-ewwel 6 sigħat wara l-ewwel doża tiegħek.

Peress li Zeposia jista' jżidlek il-pessjoni tad-demem, it-tabib tiegħek jista' jkun irid jiċċekkjaklek il-pessjoni tad-demem regolament.

Waqt li tkun qed tiehu Zeposia (u sa 3 xhur wara li tieqaf tiegħdu), jistgħu jaqbdok infezzjonijiet aktar faċilment. Kwalunkwe infezzjoni li diġà għandek tista' taqleb għall-aġġar. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa infezzjoni.

Waqt it-trattament b'Zeposia, jekk tiżviluppa disturb tal-vista, dgħufija progressiva, guffaġni, telf ta' memorja jew konfużjoni, jew jekk għandek MS u taħseb li l-marda tiegħek qed tigrava b'mod progressiv, kellem lit-tabib tiegħek minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu dovuti għal PML, infezzjoni rari fil-moħħ li tista' twassal għal dizabilità severa jew mewt.

Waqt it-trattament b'Zeposia, jekk tiżviluppa uġiġħ ta' ras sever, thossok konfuż, jew ikollok aċċessjonijiet u telf ta' vista, kellem lit-tabib tiegħek minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu riżultat ta' sindrome msejjaħ 'sindrome ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli' (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*).

Peress li Zeposia jista' jżid ir-riskju ta' kanċer tal-ġilda, għandek tillimita l-esponiment tiegħek għad-dawl tax-xemx u d-dawl UV (ultravjola), billi tilbes ilbies protettiv u tapplika krema għall-protezzjoni kontra x-xemx b'mod regolari (b'fattur għoli tal-protezzjoni kontra x-xemx).

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

Jekk jintuża matul it-tqala, Zeposia jista' jagħmel il-ħsara lit-tarbija tiegħek fil-ġuf. Qabel tibda t-trattament tiegħek b'Zeposia, it-tabib tiegħek ser jispjegalek ir-riskju u jitolbok tagħmel test tat-tqala sabiex jiżgura li m'intix tqila. It-tabib tiegħek ser jagħtik kard li tispjega għala m'għandekx toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu Zeposia. Din tispjega wkoll x'għandek tagħmel biex tevita li toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu Zeposia. Inti trid tuża kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament u għal 3 xhur wara li twaqqaf it-trattament (ara s-sezzjoni "*Tqala u treditgħ*").

Jekk xi wiehed minn dawn japplika għalik, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Zeposia.

L-aggravar ta' MS wara li jitwaqqaf it-trattament b'Zeposia

Għid lit-tabib tiegħek immedjatement jekk taħseb li l-MS tiegħek tmur għall-aġġar wara li tkun waqqaft it-trattament b'Zeposia (ara "*Jekk tieqaf tiehu Zeposia*" f'sezzjoni 3).

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena. Dan għaliex Zeposia ma ġiex studjat fit-tfal u fl-adolexxenti.

Mediċini oħra u Zeposia

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan għaliex Zeposia jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra. Barra minn hekk, xi mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Zeposia.

B'mod partikolari, qabel tiehu Zeposia, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu jew hadt dan l-aħħar kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- mediċini li jrażżnu jew jimmodulaw is-sistema immuni (eż. ciclosporin)
- mediċini oħra użati għat-trattament ta' MS, bħal alemtuzumab, beta interferon, dimethyl fumarate, glatiramer acetate, mitoxantrone, natalizumab jew teriflunomide
- mediċini użati għat-trattament ta' kolite ulċerattiva, bħal azathioprine u 6-mercaptopurine
- gemfibrozil biex inaqqas il-livelli ta' xaħam jew kolesterol fid-demem
- clopidogrel, mediċina li tintuża biex tipprevjeni emboli tad-demem
- rifampicin, antibijotiku għat-trattament tat-tuberkulozi u infezzjonijiet serji oħra

- mediċini li jissejhu inibituri ta' monoamine oxidase għat-trattament tad-depressjoni (eż. phenelzine) jew għall-marda ta' Parkinson (eż. selegiline)
- mediċini li jnaqqasulek ir-rata ta' taħbit tal-qalb (bħal imblokkaturi beta jew imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju)
- ċerti tipi ta' tilqim. Tilqim ħaj attenwat għandu jiġi evitat matul u sa 3 xhur wara t-trattament.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Tqala

Tużax Zeposia matul it-tqala, jekk qed tipprova toħroġ tqila jew jekk inti mara li tista' toħroġ tqila u m'intix qed tuża kontraċezzjoni effettiva. Jekk Zeposia jintuża matul it-tqala, hemm riskju li ssir hsara lit-tarbija fil-guf. Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek ser jinfurmak dwar dan ir-riskju qabel ma tibda t-trattament b'Zeposia u ser jitolbok tagħmel test tat-tqala sabiex jiżgura li m'intix tqila. Int għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li tkun qed tiehu Zeposia u għal mill-inqas 3 xhur wara li tieqaf tiehdu. Staqsi lit-tabib tiegħek dwar metodi affidabbli ta' kontraċezzjoni.

It-tabib tiegħek se jagħtik kard li tispjega għaliex m'għandekx toħroġ tqila waqt li qed tiehu Zeposia.

Jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu Zeposia, għid lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament (ara "*Jekk tieqaf tiehu Zeposia*" f'sezzjoni 3). Ser isir monitoraġġ speċjalizzat qabel it-twelid.

Treddigh

- M'għandekx tredda' waqt li tkun qed tiehu Zeposia. Zeposia jista' jgħaddi fil-halib tas-sider u hemm riskju ta' effetti sekondarji serji għat-tarbija.

Sewqan u thaddim ta' magni

Zeposia m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Zeposia fih is-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Zeposia

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

Meta tibda tiehu Zeposia għall-ewwel darba, jehtieg li tiehdu f'doża baxxa u żżidha bil-mod il-mod, biex tnaqqas kwalunkwe effett li jnaqqas ir-rata tat-taħbit tal-qalb tiegħek.

- Se tingħata 'pakkett tal-bidu tat-trattament' biex jgħinek tibda t-trattament b'dan il-mod. Dan fih:
 - 4 kapsuli ta' lewn griż ċar, li fihom 0.23 mg ozanimod. Tiehu waħda minn dawn f'jiem 1 sa 4 tat-trattament.
 - 3 kapsuli ta' lewn griż ċar u oranġjo, li fihom 0.46 mg ozanimod. Tiehu waħda minn dawn f'jiem 5, 6 u 7.
- F'jum 8 u wara, ladarba tlesti l-'pakkett tal-bidu', ser tgħaddi għal 'pakkett ta' manteniment' b'kapsuli oranġjo li kull waħda jkun fiha d-doża rakkomandata ta' 0.92 mg ozanimod. Ser tkompli trattament regolari b'kapsula waħda ta' 0.92 mg kuljum.

Kif għandek tiehu Zeposia

- Zeposia hu għal użu orali.
- Ibla' l-kapsula shiħa.
- Tista' tiehu l-kapsula jew mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk tiehu Zeposia aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar Zeposia milli suppost, kellew lil tabib jew mur fi sptar immedjatament. Hu l-pakkett tal-medicina u dan il-fuljett mieghek.

Jekk tinsa tiehu Zeposia

- Jekk tinsa tiehu doza ta' Zeposia, hudha hekk kif tiftakar. Madankollu, jekk tinsa tiehu d-doza għall-gurnata kollha, tihux id-doza li tkun qbiżt u hu d-doza li jkun imiss fil-hin tas-soltu.
- M'għandekx tiehu doza doppja biex tpatti għal kull doza li tkun insejt tiehu.
- Jekk tinsa tiehu doza wahda jew aktar matul l-ewwel 14-il jum minn meta tibda Zeposia, kellew lit-tabib tieghek dwar kif għandek terga' tibda t-trattament tieghek.

Jekk tieqaf tiehu Zeposia

- Tiqafx tiehu Zeposia minghajr ma l-ewwel titkellem mat-tabib tieghek.
- Kellew lit-tabib tieghek dwar kif għandek terga' tibda t-trattament tieghek jekk waqaft tiehu Zeposia:
 - għal jum wiehed jew aktar matul l-ewwel 14-il jum tat-trattament
 - għal aktar minn 7 ijiem konsekuttivi bejn jum 15 u jum 28 tat-trattament
 - għal aktar minn 14-il jum konsekuttiv wara jum 28 tat-trattament.

Se jkollok b'zonn terga' tibda l-'pakkett tal-bidu tat-trattament'.

Zeposia ser jibqa' f'gismek sa 3 xhur wara li tkun waqaft tiehdu. L-għadd tač-čelloli tad-demw bojod (għadd tal-limfočiti) jista' wkoll jibqa' baxx matul dan iż-żmien u l-effetti sekondarji deskritti f'dan il-fuljett jistgħu jsehhu xorta wahda (ara "*Effetti sekondarji possibbli*" f'sezzjoni 4).

Għid lit-tabib tieghek immedjatament jekk taħseb li l-MS tieghek tmur għall-agħar wara li tkun waqaft it-trattament b'Zeposia.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe mill-effetti sekondarji serji mnizzla hawn taht:

- **Komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10
 - rata baxxa ta' taħbit tal-qalb
 - infezzjoni fil-passagg tal-awrina
 - žieda fil-pessjoni tad-demw
- **Mhux komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100
 - reazzjoni allergika – is-sinjali jistgħu jinkludu raxx.
- **Rari:** jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000
 - infezzjoni tal-moħħ imsejha lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML) (ara sezzjoni 2)

Effetti sekondarji oħra

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji li gėjjin:

- **Komuni hafna:** jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10
 - infezzjonijiet tal-immieher jew tal-immifsejn, tal-kavità tal-immieher, tal-ħalq, tal-grizmejn (faringi), jew tal-apparat tal-vuči (laringi) ikkawżati minn viruses
 - livell baxx ta' tip ta' čellola tad-demw bajda - imsejha limfočiti

- **Komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10
 - infjammazzjoni tal-gerżuma (faringite)
 - infezzjoni respiratorja (sinjal ta' infezzjoni fil-pulmun)
 - herpes zoster (ħruq ta' Sant'Antnin)
 - herpes simplex jew feriti fix-xoffa minħabba d-deni (herpes orali)
 - ugiġħ ta' ras
 - tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm
 - nefha speċjalment tal-għekiesi u s-saqajn, minħabba żamma ta' fluwidu (edima periferali)
 - żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied fit-testijiet tad-demmm (sinjal ta' problemi fil-fwied) jew pigmentazzjoni safra tal-ġilda, membrana mukuża jew għajnejn (suffejra)
 - anormalitajiet fil-pulmun li jistgħu jikkawżaw qtugħ ta' nifs
- **Mhux komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100
 - vista mċajpra (edema makulari)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Zeposia

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.
- Tużax din il-medicina jekk tinnota kwalunkwe ħsara jew sinjali ta' tbaġħbis fuq il-pakkett.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Zeposia

- Is-sustanza attiva hi ozanimod.
 - *Zeposia 0.23 mg kapsuli ibsin*
Kull kapsula iebsa fiha 0.23 mg ta' ozanimod (bħala hydrochloride).
 - *Zeposia 0.46 mg kapsuli ibsin*
Kull kapsula iebsa fiha 0.46 mg ta' ozanimod (bħala hydrochloride).
 - *Zeposia 0.92 mg kapsuli ibsin*
Kull kapsula iebsa fiha 0.92 mg ta' ozanimod (bħala hydrochloride).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma
 - *Kontenut tal-kapsula:*
Microcrystalline cellulose, silica anidra kollojdali, croscarmellose sodium, magnesium stearate.
 - *Qoxra tal-kapsula:*
 - Kull kapsula ta' 0.23 mg fiha ġelatina, titanium dioxide (E171), iron oxide isfar (E172), iron oxide iswed (E172) u iron oxide aħmar (E172).
 - Kull kapsula ta' 0.46 mg fiha ġelatina, titanium dioxide (E171), iron oxide isfar (E172), iron oxide iswed (E172) u iron oxide aħmar (E172).
 - Kull kapsula ta' 0.92 mg fiha ġelatina, titanium dioxide (E171), iron oxide isfar (E172) u iron oxide aħmar (E172).

- *Linka tal-istampar*: iron oxide iswed (E172), Shellac (E904), propylene glycol (E1520), soluzzjoni ta' ammonia kkonċentrata (E527), potassium hydroxide (E525)

Kif jidher Zeposia u l-kontenut tal-pakkett

- Il-kapsula iebsa ta' Zeposia 0.23 mg, 14.3 mm għandha għatu u korp opaki ta' lewn griz ċar stampata b'linka sewda b'"OZA" fuq l-għatu u "0.23 mg" fuq il-korp.
- Il-kapsula iebsa ta' Zeposia 0.46 mg, 14.3 mm għandha għatu opak ta' lewn orangju u korp opak ta' lewn griz ċar stampata b'linka sewda b'"OZA" fuq l-għatu u "0.46 mg" fuq il-korp.
- Il-kapsula iebsa ta' Zeposia 0.92 mg, 14.3 mm għandha għatu u korp opaki ta' lewn orangjo stampata b'linka sewda b'"OZA" fuq l-għatu u "0.92 mg" fuq il-korp.

Daqsijiet tal-pakketti

- Pakkett tal-bidu tat-trattament huwa pakkett f'forma ta' wallet li fih 7 kapsuli ibsin: 4 x 0.23 mg kapsuli ibsin u 3 x 0.46 mg kapsuli ibsin.
- Pakkett ta' manteniment li fih 28 x 0.92 mg kapsuli ibsin jew 98 x 0.92 mg kapsuli ibsin.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
L-Olanda

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata u aġġornata dwar din il-medicina hi disponibbli billi tiskennja l-kodiċi QR fuq il-pakkett ta' barra bi smartphone. L-istess informazzjoni hi disponibbli wkoll fuq dan il-URL: www.zeposia-eu-pil.com.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.