

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zeposia 0,23 mg harde capsules  
Zeposia 0,46 mg harde capsules  
Zeposia 0,92 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zeposia 0,23 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat ozanimodhydrochloride overeenkomend met 0,23 mg ozanimod.

Zeposia 0,46 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat ozanimodhydrochloride overeenkomend met 0,46 mg ozanimod.

Zeposia 0,92 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat ozanimodhydrochloride overeenkomend met 0,92 mg ozanimod.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Zeposia 0,23 mg harde capsules

Harde capsule met een lichtgrijze, opake romp en dop, 14,3 mm, bedrukt met 'OZA' op de dop en '0.23 mg' op de romp in zwarte inkt.

Zeposia 0,46 mg harde capsules

Harde capsule met een lichtgrijze, opake romp en een oranje, opake dop, 14,3 mm, bedrukt met 'OZA' op de dop en '0.46 mg' op de romp in zwarte inkt.

Zeposia 0,92 mg harde capsules

Harde capsule met een oranje, opake romp en dop, 14,3 mm, bedrukt met 'OZA' op de dop en '0.92 mg' op de romp in zwarte inkt.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Multipele sclerose

Zeposia is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) met actieve ziekte, zoals gedefinieerd aan de hand van klinische kenmerken of kenmerken zichtbaar op beeldvorming.

## Colitis ulcerosa

Zeposia is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (CU) die ontoereikend reageerden op, niet meer reageerden op, of intolerantie vertoonden voor conventionele therapie of een biologisch geneesmiddel.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling dient te worden ingesteld onder toezicht van een arts met ervaring in het behandelen van multipele sclerose (MS) of colitis ulcerosa (CU).

#### Dosering

De aanbevolen dosis is 0,92 mg ozanimod eenmaal daags.

Het schema voor initiële dosisverhoging voor ozanimod vanaf dag 1 tot en met dag 7 is vereist en wordt weergegeven in Tabel 1 hieronder. Na de 7 dagen durende dosisverhoging bedraagt de eenmaal daagse dosis 0,92 mg, beginnend op dag 8.

**Tabel 1: Schema voor dosisverhoging**

|                 |                       |
|-----------------|-----------------------|
| Dag 1 - 4       | 0,23 mg eenmaal daags |
| Dag 5 - 7       | 0,46 mg eenmaal daags |
| Dag 8 en daarna | 0,92 mg eenmaal daags |

#### *Hervatting na onderbreking van de behandeling*

Hetzelfde dosisverhogingsschema zoals beschreven in Tabel 1 wordt ook aanbevolen wanneer de behandeling wordt onderbroken gedurende:

- 1 dag of meer in de eerste 14 dagen van de behandeling;
- meer dan 7 opeenvolgende dagen tussen dag 15 en dag 28 van de behandeling;
- meer dan 14 opeenvolgende dagen na dag 28 van de behandeling.

Als de onderbreking van de behandeling korter duurt dan wat hierboven is aangegeven, dient de behandeling zoals gepland te worden voortgezet met de volgende dosis.

#### Speciale populaties

##### *Volwassenen ouder dan 55 jaar en ouderen*

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over RRMS-patiënten > 55 jaar en CU-patiënten  $\geq$  65 jaar. Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten ouder dan 55 jaar. Voorzichtigheid is geboden bij MS-patiënten ouder dan 55 jaar en CU-patiënten ouder dan 65 jaar gezien de beperkte gegevens die beschikbaar zijn en de kans op een potentieel verhoogd risico op bijwerkingen in deze populatie, in het bijzonder bij langdurige behandeling (zie rubriek 5.1 en 5.2).

##### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

##### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A en B).

Ozanimod is niet beoordeeld bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Daarom mogen patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) niet behandeld worden met ozanimod (zie rubriek 4.3 en 5.2).

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Zeposia bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

## Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- immunodeficiënte toestand (zie rubriek 4.4);
- patiënten die in de afgelopen 6 maanden een myocardinfarct (MI), instabiele angina pectoris, beroerte, transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen waarvoor ziekenhuisopname was vereist of hartfalen klasse III/IV volgens de *New York Heart Association* (NYHA) hebben doorgemaakt;
- patiënten met een voorgeschiedenis of aanwezigheid van tweedegraads atrioventriculair (AV-) blok type II (Mobitz-type II) of derdegraads AV-blok of sick sinus syndroom, tenzij de patiënt een functionerende pacemaker heeft;
- ernstige actieve infecties, actieve chronische infecties zoals hepatitis en tuberculose (zie rubriek 4.4);
- actieve maligniteiten;
- ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C);
- tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4 en 4.6).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Bradyaritmie

##### *Instellen van de behandeling met ozanimod*

Vóór aanvang van de behandeling met ozanimod dient bij alle patiënten een ECG te worden uitgevoerd om te bepalen of er vooraf bestaande hartafwijkingen aanwezig zijn. Bij patiënten met bepaalde vooraf bestaande aandoeningen is monitoring aanbevolen bij toediening van de eerste dosis (zie hieronder).

Starten met ozanimod kan tot tijdelijke verlagingen van de hartfrequentie leiden (zie rubriek 4.8 en 5.1). Daarom dient het schema voor initiële dosisverhoging te worden gevolgd, aan de hand waarvan de onderhoudsdosis (0,92 mg) op dag 8 wordt bereikt (zie rubriek 4.2).

Na toediening van de startdosis van 0,23 mg ozanimod begon de hartfrequentie te dalen in uur 4. De grootste gemiddelde daling vond plaats in uur 5 en de uitgangswaarde werd opnieuw benaderd in uur 6. Bij voortzetting van de dosisverhoging waren er geen klinisch relevante verlagingen van de hartfrequentie. Een hartfrequentie van minder dan 40 slagen per minuut werd niet waargenomen. De verlaging van de hartfrequentie als gevolg van ozanimod kan, indien nodig, worden omgekeerd door middel van parenterale doses atropine of isoprenaline.

Vanwege de kans op additieve effecten op verlaging van de hartfrequentie is voorzichtigheid geboden wanneer ozanimod wordt ingesteld bij patiënten die behandeld worden met een bètablokker of een calciumkanaalblokker (bijv. diltiazem en verapamil). Behandeling met bètablokkers en calciumkanaalblokkers kan worden ingesteld bij patiënten die behandeld worden met stabiele doses ozanimod. Gelijktijdige toediening van ozanimod bij patiënten die behandeld worden met een bètablokker in combinatie met een calciumkanaalblokker is niet onderzocht (zie rubriek 4.5).

##### *Monitoring bij toediening van de eerste dosis bij patiënten met bepaalde vooraf bestaande hartaandoeningen*

Wegens het risico op voorbijgaande verlagingen van de hartfrequentie bij aanvang van de behandeling met ozanimod wordt aanbevolen gedurende 6 uur na toediening van de eerste dosis te controleren op klachten en verschijnselen van symptomatische bradycardie bij patiënten met een hartfrequentie in rust

van < 55 slagen/min, tweedegraads [Mobitz-type I, Wenckebachblok] AV-blok of een voorgeschiedenis van myocardinfarct of hartfalen (zie rubriek 4.3).

Patiënten moeten gedurende deze periode van 6 uur elk uur worden gemonitord met meting van de pols en bloeddruk. Vóór en na deze periode van 6 uur wordt aanbevolen een ECG uit te voeren.

Aanvullende monitoring wordt aanbevolen bij patiënten als er 6 uur na toediening sprake is van:

- een hartfrequentie van minder dan 45 slagen/min;
- een hartfrequentie die het laagste is na de toediening, wat erop wijst dat de maximale verlaging van de hartfrequentie mogelijk nog niet heeft plaatsgevonden;
- aanwijzingen voor een nieuw tweedegraads of hoger AV-blok op het ECG dat 6 uur na toediening is uitgevoerd;
- een QTc-tijd  $\geq$  500 msec.

In deze gevallen dient een gepaste behandeling te worden ingesteld en de observatie te worden voortgezet totdat de symptomen/bevindingen verdwenen zijn. Indien medische behandeling nodig is, dient de controle gedurende de nacht te worden voortgezet en dient na de tweede dosis ozanimod opnieuw een controleperiode van 6 uur plaats te vinden.

*Bij de volgende patiënten dient vóór aanvang van ozanimod een cardioloog te worden geraadpleegd om te beslissen of ozanimod veilig kan worden ingesteld en om de meest geschikte controlestrategie te bepalen:*

- voorgeschiedenis van hartstilstand, cerebrovasculaire ziekte, ongecontroleerde hypertensie of ernstige onbehandelde slaapapneu, een voorgeschiedenis van recidiverende syncope of symptomatische bradycardie;
- vooraf bestaande, significant verlengde QT-tijd (QTc van meer dan 500 msec) of andere risico's op een verlengde QT-tijd, en patiënten die andere geneesmiddelen dan bètablokkers en calciumkanaalblokkers gebruiken die bradycardie kunnen versterken;
- patiënten die antiaritmica van klasse Ia (bijv. kinidine, disopyramide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol) gebruiken, die in verband zijn gebracht met gevallen van torsade de pointes bij patiënten met bradycardie; het gebruik van ozanimod is bij deze patiënten niet onderzocht.

### Leverfunctie

Verhogingen van aminotransferasen kunnen optreden bij patiënten die behandeld worden met ozanimod (zie rubriek 4.8).

Vóór aanvang van de behandeling met ozanimod dienen recente (d.w.z. in de afgelopen 6 maanden gemeten) transaminase- en bilirubinespiegels beschikbaar te zijn. Bij afwezigheid van klinische symptomen dienen levertransaminase- en bilirubinespiegels te worden gecontroleerd in maand 1, 3, 6, 9 en 12 van de behandeling en vervolgens periodiek. Bij levertransaminasespiegels hoger dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde (*upper limit of normal*, ULN) dient vaker te worden gecontroleerd. Bij bevestiging van levertransaminasespiegels hoger dan 5 maal de ULN dient de behandeling met ozanimod te worden onderbroken en mag deze pas worden hervat wanneer de levertransaminasewaarden genormaliseerd zijn.

Bij patiënten bij wie symptomen ontstaan die op een leverfunctiestoornis wijzen, zoals onverklaarde misselijkheid, braken, abdominale pijn, vermoeidheid, anorexie of geelzucht en/of donkere urine, dienen de leverenzymen te worden gecontroleerd en dient de behandeling met ozanimod te worden stopgezet indien significant leverletsel wordt bevestigd. Hervatting van de behandeling hangt af van het al dan niet vaststellen van een andere oorzaak van leverletsel en het al dan niet opwegen van de voordelen van hervatting van de behandeling voor de patiënt tegen de risico's op recidivering van de leverfunctiestoornis.

Patiënten met een vooraf bestaande leveraandoening kunnen een verhoogd risico lopen op een verhoging van leverenzymen wanneer zij behandeld worden met ozanimod (zie rubriek 4.2).

Ozanimod is niet onderzocht bij patiënten met ernstig, vooraf bestaand leverletsel (Child-Pugh-klasse C) en mag bij deze patiënten niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

## Immunosuppressieve effecten

Ozanimod heeft een immunosuppressief effect waardoor patiënten een verhoogd risico op infecties hebben, waaronder opportunistische infecties, en kan het risico op het ontstaan van maligniteiten, waaronder maligniteiten van de huid, verhogen. Artsen dienen patiënten nauwlettend te controleren, vooral patiënten met gelijktijdige aandoeningen of bekende factoren, zoals eerdere immunosuppressieve behandeling. Bij een vermoeden van dit risico dient stopzetting van de behandeling per geval door de arts te worden overwogen (zie rubriek 4.3).

## Infecties

Ozanimod veroorzaakt een gemiddelde afname van het aantal lymfocyten in het perifere bloed tot ongeveer 45% van de uitgangswaarden door een reversibele retentie van lymfocyten in lymfoïde weefsels. Ozanimod kan daardoor de gevoeligheid voor infecties verhogen (zie rubriek 4.8).

Vóór aanvang van de behandeling met ozanimod dient een recent bepaalde (d.w.z. in de afgelopen 6 maanden of na stopzetting van eerdere behandeling voor MS of CU) volledige bloedtelling, met onder andere een lymfocytentelling, te zijn verkregen.

Er wordt ook aanbevolen om periodiek tijdens de behandeling een volledige bloedtelling uit te voeren. Een absoluut lymfocytenaantal  $< 0,2 \times 10^9/l$  dient, indien bevestigd, te leiden tot een onderbreking van de behandeling met ozanimod totdat de waarden gestegen zijn tot  $> 0,5 \times 10^9/l$ ; op dat punt kan hervatting van de behandeling met ozanimod worden overwogen.

Bij patiënten met een actieve infectie dient het begin van de toediening van ozanimod te worden uitgesteld totdat de infectie is verdwenen.

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om symptomen van een infectie onmiddellijk aan hun arts te melden. Bij patiënten die tijdens de behandeling symptomen van een infectie hebben, dienen effectieve diagnostische en therapeutische strategieën te worden toegepast. Als een patiënt een ernstige infectie krijgt, dient een onderbreking van de behandeling met ozanimod te worden overwogen.

Omdat de eliminatie van ozanimod na stopzetting van de behandeling tot 3 maanden kan duren, dient de controle op infecties gedurende deze periode te worden voortgezet.

## Eerdere en gelijktijdige behandeling met antineoplastische, niet-corticosteroïde immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën

In klinisch onderzoek naar MS en CU mochten patiënten die ozanimod kregen niet gelijktijdig behandeld worden met antineoplastische, niet-corticosteroïde immunosuppressieve (bijv. azathioprine en 6-mercaptopurine bij CU) of immunomodulerende therapieën die gebruikt worden voor de behandeling van MS en CU. Gelijktijdig gebruik van ozanimod met een van deze therapieën zal naar verwachting het risico op immunosuppressie verhogen en moet worden vermeden.

In klinisch onderzoek naar CU was gelijktijdig gebruik van corticosteroïden toegestaan en leek dit geen invloed te hebben op de veiligheid of werkzaamheid van ozanimod, hoewel de langetermijn gegevens over gelijktijdig gebruik van ozanimod en corticosteroïden nog steeds beperkt zijn. Wanneer van immunosuppressiva naar ozanimod wordt overgeschakeld, dient rekening te worden gehouden met de halfwaardetijd en het werkingsmechanisme om een additief effect op het immuunsysteem te vermijden en tegelijk het risico op reactivering van de ziekte zoveel mogelijk te beperken. Behandeling met ozanimod kan doorgaans onmiddellijk na stopzetting van interferon (IFN) worden ingesteld.

## Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

PML is een opportunistische virale infectie van de hersenen, die veroorzaakt wordt door het John Cunningham-virus (JCV), die voornamelijk voorkomt bij patiënten die immuungecompromitteerd zijn en die tot de dood of ernstige invaliditeit kan leiden. PML is gemeld bij patiënten die werden behandeld met S1P-receptormodulatoren, waaronder ozanimod, en andere therapieën voor MS en UC. PML veroorzaakt door een JCV-infectie is in verband gebracht met een aantal risicofactoren (bijv. polytherapie met immunosuppressiva, ernstig immuungecompromitteerde patiënten). Kenmerkende symptomen die gepaard gaan met PML zijn van diverse aard, verergeren in de loop van dagen tot weken en bestaan onder andere uit progressieve zwakte aan één zijde van het lichaam of onhandigheid van ledematen, visusstoornissen en veranderingen in het denken, het geheugen en de oriëntatie met verwardheid en veranderingen in persoonlijkheid als gevolg.

Artsen dienen waakzaam te zijn voor klinische symptomen of MRI-bevindingen die kunnen wijzen op PML. MRI-bevindingen kunnen duidelijk zijn voordat er sprake is van klinische klachten of verschijnselen. Bij een vermoeden van PML, moet de behandeling met ozanimod worden onderbroken totdat PML uitgesloten is. Als PML wordt bevestigd, moet de behandeling met ozanimod worden gestaakt.

## Vaccinaties

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van vaccinaties bij patiënten die behandeld worden met ozanimod. Het gebruik van levende, verzwakte virusvaccins dient te worden vermeden tijdens en gedurende 3 maanden na de behandeling met ozanimod.

Indien vaccinatie met een levend, verzwakt vaccin noodzakelijk is, dient dit ten minste 1 maand vóór aanvang van de behandeling met ozanimod te worden toegediend. Het wordt aanbevolen vóór aanvang van de behandeling met ozanimod patiënten zonder bewezen immuniteit voor varicellazostervirus (VZV) te vaccineren tegen VZV.

## Huidneoplasmata

De helft van de neoplasmata die zijn gemeld met ozanimod in de gecontroleerde fase III-onderzoeken naar MS, bestond uit niet-melanome huidmaligniteiten. Basocellulair carcinoom was het meest voorkomende huidneoplasma en is met een vergelijkbare incidentie gemeld in de groep die ozanimod kreeg in combinatie (0,2%, 3 patiënten) en de groep die IFN  $\beta$ -1a kreeg (0,1%, 1 patiënt).

Bij patiënten die behandeld werden met ozanimod in gecontroleerde klinische onderzoeken naar CU had één patiënt (0,2%) plaveiselcelcarcinoom van de huid, in de inductieperiode, en één patiënt (0,4%) basaalcelcarcinoom, in de onderhoudsperiode. Er waren geen gevallen bij patiënten die placebo kregen.

Aangezien er een mogelijk risico op maligne huidtumoren bestaat, dienen patiënten die behandeld worden met ozanimod te worden gewaarschuwd zich niet zonder bescherming bloot te stellen aan zonlicht. Deze patiënten mogen geen gelijktijdige fotherapie met UV-B-straling of PUVA-fotochemotherapie krijgen.

## Macula-oedeem

Bij gebruik van ozanimod is macula-oedeem met of zonder visuele symptomen waargenomen (zie rubriek 4.8) bij patiënten met vooraf bestaande risicofactoren of comorbide aandoeningen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis of diabetes mellitus of een onderliggende/gelijktijdige retinale aandoening lopen een verhoogd risico op macula-oedeem (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen bij patiënten met diabetes mellitus, uveïtis of een voorgeschiedenis van een retinale aandoening vóór aanvang van de behandeling met ozanimod een oftalmologisch onderzoek te verrichten en gedurende de behandeling controle-onderzoeken uit te voeren.

Oogheelkundige beoordeling moet worden uitgevoerd bij patiënten die visuele symptomen van macula-oedeem ervaren en, indien bevestigd, moet de behandeling met ozanimod worden stopgezet. Bij het beslissen of de behandeling met ozanimod na resolutie dient te worden hervat, dient rekening te worden gehouden met de mogelijke voordelen en risico's voor de individuele patiënt.

#### Posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES)

PRES is een syndroom dat gekenmerkt wordt door het plotseling ontstaan van ernstige hoofdpijn, verwardheid, insulten en verminderd gezichtsvermogen. De symptomen van PRES zijn doorgaans reversibel, maar kunnen tot een ischemische beroerte of hersenbloeding leiden. In gecontroleerd klinisch onderzoek naar MS met ozanimod is één geval van PRES gemeld bij een patiënt met Guillain-Barré-syndroom. Bij een vermoeden van PRES dient de behandeling met ozanimod te worden stopgezet.

#### Effecten op de bloeddruk

In gecontroleerde klinische onderzoeken naar MS en CU is hypertensie vaker gemeld bij patiënten die met ozanimod behandeld werden dan bij patiënten die met IFN  $\beta$ -1a intramusculair (i.m.) (MS) of placebo (CU) behandeld werden en patiënten die gelijktijdig ozanimod en SSRI's of SNRI's kregen (zie rubriek 4.8). Tijdens de behandeling met ozanimod dient de bloeddruk regelmatig te worden gecontroleerd.

#### Respiratoire effecten

Ozanimod dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige respiratoire aandoening, longfibrose of chronisch obstructieve longziekte.

#### Gelijktijdige geneesmiddeltoediening

Gelijktijdige toediening van remmers van monoamineoxidase (MAO), of een CYP2C8-inductor (rifampicine) met ozanimod wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wegens risico voor de foetus is ozanimod gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken. Vóór aanvang van de behandeling moeten vrouwen die zwanger kunnen worden, ingelicht worden over dit risico voor de foetus, moet van hen een negatieve zwangerschapstest zijn verkregen en moeten zij effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.3 en 4.6 en de informatie in de controlelijst voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg).

#### Terugkeer van ziekteactiviteit van MS (rebound) na stopzetting van de behandeling met ozanimod

In zeldzame gevallen is na stopzetting van de behandeling met een andere S1P-receptormodulator melding gemaakt van ernstige exacerbatie van de ziekte, waaronder rebound van de ziekte. Er moet rekening worden gehouden met de kans op ernstige exacerbatie van de ziekte na stopzetting van de behandeling met ozanimod. Patiënten moeten worden geobserveerd op relevante symptomen van een mogelijke ernstige exacerbatie of terugkeer van hevige ziekteactiviteit na stopzetting van de behandeling met ozanimod en zo nodig moet een gepaste behandeling worden ingesteld.

#### Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.



## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

### Effect van remmers van *breast cancer resistance protein* (BCRP) op ozanimod

Gelijktijdige toediening van ozanimod met ciclosporine, een sterke BCRP-remmer, had geen effect op de blootstelling aan ozanimod en de belangrijkste metabolieten (CC112273 en CC1084037).

### Effect van CYP2C8-remmers op ozanimod

Gelijktijdige toediening van 600 mg gemfibrozil (een sterke remmer van CYP2C8) tweemaal daags bij *steady state* en een enkelvoudige dosis ozanimod van 0,46 mg verhoogde de blootstelling (AUC) aan de belangrijkste actieve metabolieten met ongeveer 47% tot 69%. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van ozanimod met sterke CYP2C8-remmers (bijv. gemfibrozil, clopidogrel).

### Effect van CYP2C8-inductoren op ozanimod

Gelijktijdige toediening van 600 mg rifampicine (een sterke inductor van CYP3A en P-gp, en een matige inductor van CYP2C8) eenmaal daags bij *steady state* en een enkelvoudige dosis ozanimod van 0,92 mg verlaagde de blootstelling (AUC) aan de belangrijkste actieve metabolieten met ongeveer 60% door de inductie van CYP2C8, wat tot een verminderde klinische respons kan leiden. Gelijktijdige toediening van CYP2C8-inductoren (rifampicine) met ozanimod wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

### Effect van monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) op ozanimod

De kans op klinische interactie met MAO-remmers is niet onderzocht. Gelijktijdige toediening met MAO-B-remmers kan de blootstelling aan de belangrijkste actieve metabolieten echter verlagen, wat tot een verminderde klinische respons kan leiden. Gelijktijdige toediening van MAO-remmers (bijv. selegiline, fenelzine) met ozanimod wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

### Effecten van ozanimod op geneesmiddelen die de hartfrequentie of atrioventriculaire geleiding verlagen (bijv. bètablokkers of calciumkanaalblokkers)

Bij gezonde proefpersonen leidde een enkelvoudige dosis ozanimod van 0,23 mg met 80 mg propranolol met verlengde afgifte eenmaal daags of 240 mg diltiazem eenmaal daags bij *steady state* niet tot aanvullende klinisch betekenisvolle veranderingen van de hartfrequentie of van de PQ-tijd in vergelijking met hetzij propranolol hetzij diltiazem alleen. Voorzichtigheid is geboden wanneer ozanimod wordt ingesteld bij patiënten die behandeld worden met een bètablokker of een calciumkanaalblokker (zie rubriek 4.4). Patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken voor de behandeling van bradycardie of aritmie (die in verband zijn gebracht met gevallen van torsade de pointes bij patiënten met bradycardie) zijn niet onderzocht met betrekking tot ozanimod.

### Vaccinatie

Gedurende en tot 3 maanden na de behandeling met ozanimod kunnen vaccinaties minder doeltreffend zijn. Het gebruik van levende, verzwakte vaccins kan gepaard gaan met een risico op infecties en dient daarom gedurende en tot 3 maanden na de behandeling met ozanimod te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

### Antineoplastische, immunomodulerende of niet-corticosteroïde immunosuppressieve therapieën

Antineoplastische, immunomodulerende of niet-corticosteroïde immunosuppressieve therapieën dienen niet gelijktijdig te worden toegediend wegens het risico op additieve effecten op het immuunsysteem (zie rubriek 4.3 en 4.4).

## Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij vrouwen

Zeposia is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3). Vóór aanvang van de behandeling van vrouwen die zwanger kunnen worden, moet daarom een negatieve zwangerschapstest zijn verkregen en dient advies te worden verstrekt over het risico voor de foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met ozanimod en gedurende 3 maanden na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Specifieke maatregelen zijn ook opgenomen in de controlelijst voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Deze maatregelen moeten worden geïmplementeerd voordat ozanimod wordt voorgeschreven aan vrouwelijke patiënten en tijdens de behandeling.

Wanneer de behandeling met ozanimod wordt stopgezet om een zwangerschap te plannen, dient rekening te worden gehouden met een mogelijke terugkeer van ziekteactiviteit (zie rubriek 4.4).

#### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ozanimod bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, met inbegrip van foetale sterfte en afwijkingen, in het bijzonder bloedvatafwijkingen, gegeneraliseerd oedeem (anasarca) en afwijkende positie van de testes en wervels (zie rubriek 5.3). Het is bekend dat sfingosine 1-fosfaat betrokken is bij de vorming van de bloedvaten tijdens de embryogenese (zie rubriek 5.3).

Daarom is Zeposia gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). De behandeling met Zeposia dient 3 maanden vóór het plannen van een zwangerschap te worden stopgezet (zie rubriek 4.4). Als een vrouw tijdens de behandeling zwanger wordt, moet de behandeling met Zeposia worden stopgezet. Medisch advies moet worden gegeven over het risico van schadelijke effecten voor de foetus als gevolg van de behandeling en echografische onderzoeken moeten plaatsvinden.

#### Borstvoeding

Ozanimod/metabolieten wordt/worden uitgescheiden in de melk van behandelde dieren tijdens het zogen (zie rubriek 5.3). Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen van ozanimod/metabolieten bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, mogen vrouwen die ozanimod krijgen geen borstvoeding geven.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij de mens. Bij dieronderzoek zijn geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Zeposia heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen (> 5%) in de gecontroleerde perioden van de klinische onderzoeken naar MS en CU met volwassenen zijn nasofaryngitis, alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd, en gammaglutamyltransferase (GGT) verhoogd.

De bijwerkingen die het vaakst tot stopzetting van de behandeling leidden, waren gerelateerd aan verhogingen van leverenzymen (1,1%) in de klinische onderzoeken naar MS. In de gecontroleerde klinische onderzoeken naar CU leidden verhogingen van leverenzymen bij 0,4% van de patiënten tot stopzetting van de behandeling.

Het algehele veiligheidsprofiel was vergelijkbaar voor patiënten met multipele sclerose en patiënten met colitis ulcerosa.

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die zijn waargenomen bij met ozanimod behandelde patiënten worden hieronder weergegeven volgens systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie per bijwerking. Binnen iedere SOC en frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

**Tabel 2: Samenvatting van de bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken naar MS en CU**

| SOC  | Frequentie | Bijwerking  |
|--|------------|---|
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>                 | Zeer vaak  | Nasofaryngitis  |
|  | Vaak       | Faryngitis, luchtweginfectie viraal, urineweginfectie*, herpes zoster, herpes simplex                                       |
|  | Zelden     | Progressieve multifocale leuko-encefalopathie   |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>                    | Zeer vaak  | Lymfopenie  |
| <b>Immuunsysteemaandoeningen</b>                             | Soms       | Overgevoeligheid (waaronder rash en urticaria*)   |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b>                              | Vaak       | Hoofdpijn   |
| <b>Oogaandoeningen</b>                                       | Soms       | Macula-oedeem**   |
| <b>Hartaandoeningen</b>                                      | Vaak       | Bradycardie*  |
| <b>Bloedvataandoeningen</b>                                  | Vaak       | Hypertensie* <sup>†</sup> , orthostatische hypotensie   |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> | Vaak       | Perifeer oedeem   |
| <b>Onderzoeken</b>   | Vaak       | Alanineaminotransferase verhoogd, gammaglutamyltransferase verhoogd, bloedbilirubine verhoogd, longfunctietest abnormaal*** |

\*Ten minste een van deze bijwerkingen werd gemeld als zijnde van ernstige aard

<sup>†</sup> Omvat hypertensie, essentiële hypertensie en verhoogde bloeddruk (zie rubriek 4.4).

\*\* voor patiënten met vooraf bestaande factoren (zie rubriek 4.4)

\*\*\* met inbegrip van longfunctietest verlaagd, spirometrie abnormaal, geforceerde vitale longcapaciteit verlaagd, koolmonoxide-diffusievermogen verlaagd, geforceerd expiratoir volume verlaagd

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### *Leverenzymen verhoogd*

In klinische onderzoeken naar MS kwamen verhogingen van ALAT tot 5 maal de ULN of meer voor bij 1,6% van de met 0,92 mg ozanimod behandelde patiënten en bij 1,3% van de patiënten die IFN  $\beta$ -1a i.m. kregen. Verhogingen van 3 maal de ULN of meer kwamen voor bij 5,5% van de met ozanimod behandelde patiënten en bij 3,1% van de patiënten die IFN  $\beta$ -1a i.m. kregen. De mediane tijd tot een verhoging van 3 maal de ULN bedroeg 6 maanden. Bij de meeste patiënten (79%) werd de behandeling met ozanimod voortgezet, waarbij de waarden binnen ongeveer 2 - 4 weken tot < 3 maal de ULN normaliseerden. Ozanimod werd stopgezet wegens een bevestigde verhoging van meer dan 5 maal de ULN. Het percentage patiënten bij wie de behandeling wegens verhogingen van leverenzymen werd stopgezet, was in totaal 1,1% van de met 0,92 mg ozanimod behandelde MS-patiënten en 0,8% van de met IFN beta-1a i.m. behandelde patiënten.

In klinische onderzoeken naar CU kwamen in de inductieperiode verhogingen van ALAT tot 5 maal de ULN of meer voor bij 0,9% van de met 0,92 mg ozanimod behandelde patiënten en bij 0,5% van de patiënten die placebo kregen, en in de onderhoudsperiode kwamen er verhogingen voor bij respectievelijk 0,9% en geen van de patiënten. In de inductieperiode kwamen verhogingen van ALAT tot 3 maal de ULN of meer voor bij 2,6% van de met 0,92 mg ozanimod behandelde CU-patiënten en bij 0,5% van de patiënten die placebo kregen, en in de onderhoudsperiode kwamen deze verhogingen voor bij respectievelijk 2,3% en geen van de patiënten. In gecontroleerde en niet-gecontroleerde klinische onderzoeken naar CU werd bij de meeste patiënten (96%) met een ALAT-waarde van meer dan 3 maal de ULN de behandeling met ozanimod voortgezet, waarbij de waarden binnen ongeveer 2 tot 4 weken normaliseerden tot minder dan 3 maal de ULN.

Het percentage patiënten bij wie de behandeling wegens verhoging van leverenzymen werd stopgezet, was in totaal 0,4% van de met 0,92 mg ozanimod behandelde patiënten en 0% (geen enkele patiënt) van de patiënten die placebo kregen in de gecontroleerde klinische onderzoeken naar CU.

### *Bradycardie*

Na toediening van de startdosis van 0,23 mg ozanimod trad de grootste gemiddelde verlaging van de hartfrequentie in zittende/liggende positie ten opzichte van de uitgangssituatie op in uur 5 op dag 1 (verlaging van 1,2 slagen/min in klinische onderzoeken naar MS en 0,7 slagen/min in klinische onderzoeken naar CU); de uitgangswaarde werd opnieuw benaderd in uur 6. Bij voortzetting van de dosisverhoging waren er geen klinisch relevante verlagingen van de hartfrequentie.

In klinische onderzoeken naar MS is bradycardie op de dag van aanvang van de behandeling (dag 1) bij 0,5% van de met ozanimod behandelde patiënten en bij 0% van de met IFN  $\beta$ -1a i.m. behandelde patiënten gemeld. Na dag 1 bedroeg de incidentie van bradycardie 0,8% voor ozanimod versus 0,7% voor IFN  $\beta$ -1a i.m. (zie rubriek 5.1). Patiënten bij wie bradycardie optrad, waren over het algemeen asymptomatisch. Hartfrequenties lager dan 40 slagen per minuut zijn niet waargenomen.

In klinische onderzoeken naar MS werd eerstegraads atrioventriculair hartblok gemeld bij 0,6% (5/882) van de met ozanimod behandelde patiënten versus 0,2% (2/885) bij met IFN  $\beta$ -1a i.m. behandelde patiënten. Van de gevallen die bij gebruik van ozanimod zijn gemeld, werden er 0,2% op dag 1 en 0,3% na dag 1 gemeld.

In klinische onderzoeken naar CU werd, tijdens de inductieperiode, bradycardie op de dag van aanvang van de behandeling (dag 1) bij 0,2% van de met ozanimod behandelde patiënten en bij geen van de met placebo behandelde patiënten gemeld. Na dag 1 werd bradycardie gemeld bij 0,2% van de met ozanimod behandelde patiënten. Tijdens de onderhoudsperiode werd bradycardie niet gemeld.

### *Verhoogde bloeddruk*

In klinische onderzoeken naar MS trad er bij met ozanimod behandelde patiënten een gemiddelde verhoging van de systolische druk op van ongeveer 1 – 2 mmHg in vergelijking met IFN  $\beta$ -1a i.m. en een verhoging van de diastolische druk van ongeveer 1 mmHg in vergelijking met IFN  $\beta$ -1a i.m. De

verhoging van de systolische druk werd voor het eerst vastgesteld ongeveer 3 maanden na aanvang van de behandeling en bleef stabiel gedurende de behandeling.

Hypertensiegerelateerde voorvallen (hypertensie, essentiële hypertensie en bloeddruk verhoogd) zijn als bijwerking gemeld bij 4,5% van de met 0,92 mg ozanimod behandelde patiënten en bij 2,3% van de met IFN  $\beta$ -1a i.m. behandelde patiënten.

In klinische onderzoeken naar CU hadden met ozanimod behandelde patiënten tijdens de inductieperiode een gemiddelde verhoging van de systolische bloeddruk van 1,4 mm Hg ten opzichte van placebo (3,7 t.o.v. 2,3 mm Hg) en een gemiddelde verhoging van de diastolische bloeddruk van 1,7 mm Hg ten opzichte van placebo (2,3 t.o.v. 0,6 mm Hg). Tijdens de onderhoudsperiode hadden met ozanimod behandelde patiënten een gemiddelde verhoging van de systolische bloeddruk van 3,6 mm Hg ten opzichte van placebo (5,1 t.o.v. 1,5 mm Hg) en een gemiddelde verhoging van de diastolische bloeddruk van 1,4 mm Hg ten opzichte van placebo (2,2 t.o.v. 0,8 mm Hg).

Hypertensie werd als bijwerking gemeld bij 1,2% van de met 0,92 mg ozanimod behandelde patiënten en bij geen enkele met placebo behandelde patiënt in de inductieperiode. In de onderhoudsperiode werd hypertensie gemeld bij 2,2% van de patiënten in elke behandelingsgroep. Hypertensieve crisis werd gemeld bij twee patiënten die ozanimod kregen, die zonder onderbreking van de behandeling herstelden, en bij één patiënt die placebo kreeg.

#### *Afname van het aantal lymfocyten in het bloed*

In klinische onderzoeken naar MS had 3,3% van de patiënten en in klinische onderzoeken naar CU had 3% van de patiënten een lymfocytentelling van minder dan  $0,2 \times 10^9/l$ . Bij voortzetting van de behandeling met ozanimod normaliseerden deze waarden doorgaans tot meer dan  $0,2 \times 10^9/l$ .

#### *Infecties*

In klinische onderzoeken naar MS was het totale infectiepercentage (35%) bij gebruik van 0,92 mg ozanimod vergelijkbaar met dat bij gebruik van IFN  $\beta$ -1a i.m. Het totale percentage ernstige infecties was vergelijkbaar voor ozanimod (1%) en IFN  $\beta$ -1a i.m. (0,8%) in onderzoeken naar MS.

In klinische onderzoeken naar CU waren, tijdens de inductieperiode, het totale infectiepercentage en percentage ernstige infecties bij patiënten die werden behandeld met ozanimod of placebo vergelijkbaar (respectievelijk 9,9% versus 10,7% en 0,8% versus 0,4%). Tijdens de onderhoudsperiode was het totale infectiepercentage bij met ozanimod behandelde patiënten hoger dan bij met placebo behandelde patiënten (23% versus 12%) en was het percentage ernstige infecties vergelijkbaar (0,9% versus 1,8%).

Ozanimod verhoogde het risico op herpesinfecties, bovensteluchtweginfecties en urineweginfecties.

#### *Herpesinfecties*

In klinische onderzoeken naar MS is herpes zoster als bijwerking gemeld bij 0,6% van de met 0,92 mg ozanimod behandelde patiënten en bij 0,2% van de met IFN  $\beta$ -1a i.m. behandelde patiënten.

In klinische onderzoeken naar CU is herpes zoster in de inductieperiode gemeld bij 0,4% van de patiënten die 0,92 mg ozanimod kregen en bij geen enkele patiënt die placebo kreeg. In de onderhoudsperiode is herpes zoster gemeld bij 2,2% van de patiënten die 0,92 mg ozanimod kregen en bij 0,4% van de patiënten die placebo kregen. Geen enkel geval was ernstig of verspreid.

#### *Ademhalingsstelsel*

Tijdens de behandeling met ozanimod zijn geringe dosisafhankelijke afnames van het geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (*forced expiratory volume in 1 second*, FEV1) en de geforceerde vitale longcapaciteit (*forced vital capacity*, FVC) waargenomen. In maand 3 en maand 12 van de behandeling in de klinische onderzoeken naar MS bedroegen de mediane veranderingen in FEV1 (FVC) ten opzichte van de uitgangssituatie in de groep die 0,92 mg ozanimod kreeg respectievelijk -0,07 l en -0,1 l (-0,05 l en -0,065 l) terwijl er in de groep die IFN  $\beta$ -1a kreeg kleinere veranderingen ten opzichte van de uitgangssituatie werden waargenomen (FEV1: -0,01 l en -0,04 l, FVC: 0,00 l en -0,02 l).

Vergelijkbaar met de klinische onderzoeken naar MS werden in de klinische onderzoeken naar CU in de inductieperiode geringe gemiddelde verlagingen in de longfunctietests waargenomen met ozanimod in vergelijking met placebo (FEV1 en FVC). Bij meer langdurige behandeling met ozanimod in de onderhoudsperiode waren er geen verdere verlagingen en deze geringe veranderingen in longfunctietests waren reversibel bij patiënten die opnieuw gerandomiseerd werden naar placebo.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Patiënten die een overdosis ozanimod hebben ingenomen, dienen gecontroleerd te worden op klachten en verschijnselen van bradycardie, mogelijk met monitoring gedurende de nacht. De hartfrequentie en bloeddruk dienen regelmatig gecontroleerd te worden, en er dienen ECG's te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4 en 5.1). De verlaging van de hartfrequentie als gevolg van ozanimod kan worden omgekeerd door parenteraal toegediende atropine of isoprenaline.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA38

#### Werkingsmechanisme

Ozanimod is een sterke modulator van de sfingosine 1-fosfaatreceptor (S1P-receptormodulator) die met hoge affiniteit bindt aan sfingosine 1-fosfaatreceptor 1 en 5. Ozanimod vertoont minimale of geen activiteit op S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub> en S1P<sub>4</sub>. *In vitro* vertoonden ozanimod en de actieve metabolieten ervan een vergelijkbare werking en selectiviteit voor S1P<sub>1</sub> en S1P<sub>5</sub>. Het mechanisme waarmee ozanimod zijn therapeutische effecten bij MS en CU uitoefent, is niet bekend, maar kan te maken hebben met een verminderde migratie van lymfocyten naar het centraal zenuwstelsel (CZS) en de darmen.

De door ozanimod geïnduceerde afname van het aantal lymfocyten in de perifere circulatie heeft differentiële effecten op de subpopulaties van leukocyten, met grotere afnames van cellen die betrokken zijn bij de adaptieve immuunrespons. Ozanimod heeft een minimale impact op cellen die betrokken zijn bij de aangeboren immuunrespons, die bijdragen aan de immuunbewaking.

Bij de mens wordt ozanimod uitgebreid gemetaboliseerd tot een aantal circulerende actieve metabolieten, waaronder twee belangrijke metabolieten (zie rubriek 5.2). Bij de mens zijn ozanimod (6%) en de twee belangrijkste metabolieten, CC112273 (73%) en CC1084037 (15%), verantwoordelijk voor ongeveer 94% van de totale blootstelling aan circulerende werkzame stoffen (zie rubriek 5.2).

#### Farmacodynamische effecten

##### *Afname van het aantal lymfocyten in perifeer bloed*

In klinische onderzoeken naar MS met een actieve controle en placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar CU nam het gemiddelde aantal lymfocyten na 3 maanden af tot ongeveer 45% van de uitgangswaarde (gemiddeld aantal lymfocyten in bloed ongeveer  $0,8 \times 10^9/l$ ) en bleef het stabiel gedurende de behandeling met ozanimod. Na stopzetting van de behandeling met 0,92 mg ozanimod

bedroeg de mediane tijd tot normalisatie van het aantal lymfocyten in perifeer bloed ongeveer 30 dagen, waarbij ongeveer 80% tot 90% van de patiënten een normale waarde bereikte binnen 3 maanden (zie rubriek 4.4 en 4.8).

#### *Afname van fecaal calprotectine (FCP)*

Bij patiënten met CU resulteerde de behandeling met ozanimod tijdens de inductieperiode in een verlaging van de ontstekingsmarker fecaal calprotectine (FCP), die vervolgens behouden bleef gedurende de onderhoudsperiode.

#### *Hartfrequentie en hartritme*

Ozanimod kan bij aanvang van de toediening een voorbijgaande verlaging van de hartfrequentie veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8). Dit negatief chronotropisch effect houdt op mechanistische wijze verband met de activering van G-proteïnegekoppelde inwaarts gelijkrichtende kaliumkanalen (GIRK-kanalen) via stimulatie van de  $S1P_1$ -receptor door ozanimod en zijn actieve metabolieten, wat leidt tot cellulaire hyperpolarisatie en verminderde exciteerbaarheid waarbij een maximaal effect op de hartfrequentie binnen 5 uur na toediening wordt waargenomen. Vanwege zijn functionele antagonisme op  $S1P_1$ -receptoren, desensitiseert een dosisverhogingsschema met 0,23 mg ozanimod gevolgd door opeenvolgend 0,46 mg en 0,92 mg GIRK-kanalen met succes totdat de onderhoudsdosis is bereikt. Bij voortzetting van de toediening van ozanimod na de periode van dosisverhoging bereikt de hartfrequentie opnieuw de uitgangswaarde.

#### *Kans op verlenging van de QT-tijd*

In een gerandomiseerd, grondig QT-onderzoek met positieve en placebocontrole, waarin gedurende een periode van 14 dagen werd gebruikgemaakt van een dosisverhogingsschema bestaande uit 0,23 mg per dag gedurende 4 dagen, 0,46 mg per dag gedurende 3 dagen, 0,92 mg per dag gedurende 3 dagen en 1,84 mg per dag gedurende 4 dagen toegediend aan gezonde proefpersonen, zijn geen aanwijzingen van een verlengde QTc-tijd waargenomen, zoals blijkt uit de bovengrens van het eenzijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) die zich onder de 10 ms bevond. Een analyse van de concentratie-QTc-verhouding voor ozanimod en de belangrijkste actieve metabolieten, CC112273 en CC1084037, op basis van gegevens afkomstig van een ander fase I-onderzoek, toonde voor een QTc afgeleid van een model (gecorrigeerd voor placebo en de uitgangswaarden) een bovengrens van het 95%-BI onder 10 ms bij een maximale concentratie die bereikt werd met doses ozanimod  $\geq$  0,92 mg eenmaal daags.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Multipele sclerose*

Ozanimod is onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy klinische onderzoeken met parallelle groepen met een actieve controle, met een vergelijkbare opzet en eindpunten, bij patiënten met relapsing remitting MS (RRMS). Onderzoek 1 (SUNBEAM) was een 1 jaar durend onderzoek waarin patiënten de toegewezen behandeling na maand 12 voortzetten totdat de laatst opgenomen patiënt het onderzoek had voltooid. Onderzoek 2 (RADIANCE) was een 2 jaar durend onderzoek.

Ozanimod werd eenmaal daags oraal toegediend in een dosis van 0,92 mg en 0,46 mg, met een startdosis van 0,23 mg op dag 1 - 4, vervolgens een dosisverhoging naar 0,46 mg op dag 5 - 7, en daarna de toegewezen dosis op dag 8 en verder. De dosis IFN  $\beta$ -1a, de actieve comparator, bedroeg 30  $\mu$ g, eenmaal per week intramusculair toegediend.

In beide onderzoeken werden patiënten opgenomen die een actieve ziekte hadden, gedefinieerd als in het voorgaande jaar ten minste één recidief hebben doorgemaakt, of één recidief in de voorgaande twee jaar met bewijs van ten minste één met gadolinium aangekleurde (*gadolinium-enhancing*, GdE) laesie in het voorgaande jaar, en die een score van 0 tot 5,0 hadden op de *Expanded Disability Status Scale* (EDSS-schaal).

Neurologische beoordelingen werden uitgevoerd in de uitgangssituatie, om de 3 maanden en op het moment van een vermoedelijk recidief. MRI-scans werden uitgevoerd in de uitgangssituatie (onderzoek 1 en 2), na 6 maanden (SUNBEAM), na 1 jaar (onderzoek 1 en 2) en na 2 jaar (RADIANCE).

De primaire uitkomstmaat van SUNBEAM en RADIANCE was het aantal recidieven op jaarbasis (*annualised relapse rate*, ARR) in een behandelperiode (ten minste 12 maanden) voor SUNBEAM en 24 maanden voor RADIANCE. De belangrijkste secundaire uitkomstmaten waren 1) het aantal nieuwe of vergrote T2-hyperintense laesies op een MRI-scan in een periode van 12 en 24 maanden; 2) het aantal GdE-aangekleurde laesies op een T1-gewogen MRI-scan na 12 en 24 maanden; en 3) de tijd tot bevestigde progressie van invaliditeit, gedefinieerd als een toename van ten minste 1 punt op de EDSS-schaal ten opzichte van de uitgangssituatie gedurende 12 weken. Een bevestigde progressie van de invaliditeit werd prospectief beoordeeld in een gepoolde analyse van onderzoek 1 en 2.

In het SUNBEAM-onderzoek werden 1.346 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met 0,92 mg ozanimod (n = 447), 0,46 mg ozanimod (n = 451) of IFN  $\beta$ -1a i.m. (n = 448); 94% van de met 0,92 mg ozanimod behandelde patiënten, 94% van de met 0,46 mg ozanimod behandelde patiënten en 92% van de met IFN  $\beta$ -1a i.m. behandelde patiënten voltooiden het onderzoek. In het RADIANCE-onderzoek werden 1.313 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met 0,92 mg ozanimod (n = 433), 0,46 mg ozanimod (n = 439) of IFN  $\beta$ -1a i.m. (n = 441); 90% van de met 0,92 mg ozanimod behandelde patiënten, 85% van de met 0,46 mg ozanimod behandelde patiënten en 85% van de met IFN  $\beta$ -1a i.m. behandelde patiënten voltooiden het onderzoek. De patiënten in beide onderzoeken hadden een gemiddelde leeftijd van 35,5 jaar (uitersten: 18 - 55 jaar), 67% waren vrouwen en de gemiddelde tijd sinds het optreden van de eerste MS-symptomen bedroeg 6,7 jaar. De mediane EDSS-score in de uitgangssituatie was 2,5; ongeveer een derde van de patiënten had een ziektemodificerende therapie (*disease-modifying therapy*, DMT) ontvangen, voornamelijk met interferon of glatirameeracetaat. In de uitgangssituatie was het gemiddelde aantal recidieven in het voorgaande jaar 1,3 en 45% van de patiënten had een of meer GdE-aangekleurde laesies op een T1-gewogen opname (gemiddelde 1,7).

De resultaten voor SUNBEAM en RADIANCE zijn weergegeven in Tabel 3. De werkzaamheid is aangetoond voor 0,92 mg ozanimod, en het dosiseffect dat werd waargenomen voor de eindpunten van het onderzoek is opgenomen in Tabel 3. Het bewijs voor de werkzaamheid van 0,46 mg was minder robuust, aangezien deze dosis in RADIANCE geen significant effect liet blijken voor het primaire eindpunt wanneer rekening wordt gehouden met de negatieve binomiale modelstrategie van voorkeur.

**Tabel 3: Belangrijkste klinische en MRI-eindpunten bij RMS-patiënten in onderzoek 1 (SUNBEAM) en onderzoek 2 (RADIANCE)**

| Eindpunten  | SUNBEAM<br>( $\geq 1$ jaar)*   |  | RADIANCE<br>(2 jaar)                  |  |
|---|--|--|---------------------------------------|--|
|   | Ozanimod<br>0,92 mg<br>(n = 447)<br>%  | IFN $\beta$ -1a i.m.<br>30 $\mu$ g<br>(n = 448)<br>% | Ozanimod<br>0,92 mg<br>(n = 433)<br>% | IFN $\beta$ -1a i.m.<br>30 $\mu$ g<br>(n = 441)<br>% |
| <b>Klinische eindpunten</b>   |  |  |                                       |  |
| Aantal recidieven op jaarbasis (primaire eindpunt)  | 0,181  | 0,350  | 0,172                                 | 0,276  |
| Relatieve reductie  | 48% (p < 0,0001)   |  | 38% (p < 0,0001)                      |  |
| Recidiefvrij percentage**   | 78%<br>(p = 0,0002) <sup>l</sup>   | 66%  | 76%<br>(p = 0,0012) <sup>l</sup>      | 64%  |
| Percentage met bevestigde progressie van invaliditeit na 3 maanden <sup>†2</sup><br>Hazardratio (95%-BI)  | 7,6% voor ozanimod t.o.v. 7,8% voor IFN $\beta$ -1a i.m.<br>0,95 (0,679; 1,330)  |  |                                       |  |
| Percentage met bevestigde progressie van invaliditeit na 6 maanden <sup>†2#</sup><br>Hazardratio (95%-BI) | 5,8% voor ozanimod t.o.v. 4,0% voor IFN $\beta$ -1a i.m.<br>1,413 (0,922; 2,165) |  |                                       |  |



| Eindpunten  | SUNBEAM<br>(≥ 1 jaar)*                |  | RADIANCE<br>(2 jaar)                  |  |
|---|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|
|   | Ozanimod<br>0,92 mg<br>(n = 447)<br>% | IFN β-1a i.m.<br>30 µg<br>(n = 448)<br>% | Ozanimod<br>0,92 mg<br>(n = 433)<br>% | IFN β-1a i.m.<br>30 µg<br>(n = 441)<br>% |
| <b>MRI-eindpunten</b>   |                                       |  |                                       |  |
| Gemiddeld aantal<br>nieuwe of vergrote<br>T2-hyperintense laesies<br>per MRI <sup>3</sup><br>Relatieve reductie | 1,465                                 | 2,836                                    | 1,835                                 | 3,183                                    |
|   | 48% (p< 0,0001)                       |  | 42% (p< 0,0001)                       |  |
| Gemiddeld aantal<br>T1-Gd-aangekleurde<br>laesies <sup>4</sup><br>Relatieve reductie                            | 0,160                                 | 0,433                                    | 0,176                                 | 0,373                                    |
|   | 63% (p< 0,0001)                       |  | 53% (p = 0,0006)                      |  |

\* De gemiddelde duur bedroeg 13,6 maanden

\*\* Nominale p-waarde voor eindpunten die niet zijn opgenomen in de hiërarchische test en niet zijn aangepast voor multipliciteit

† Progressie van invaliditeit gedefinieerd als een toename van 1 punt op de EDSS-schaal die 3 maanden of 6 maanden later is bevestigd

# In een *post-hoc* analyse van bevestigde progressie van invaliditeit gedurende 6 maanden, waarin gegevens waren opgenomen van het open-label extensieonderzoek (onderzoek 3), was de hazardratio (95%-BI) 1,040 (0,730, 1,482)

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

<sup>2</sup> Prospectief geplande, gepoolde analyse van onderzoek 1 en 2

<sup>3</sup> Over een periode van 12 maanden voor onderzoek 1 en over een periode van 24 maanden voor onderzoek 2

<sup>4</sup> Na 12 maanden voor onderzoek 1 en na 24 maanden voor onderzoek 2

In het SUNBEAM- en het RADIANCE-onderzoek leidde de behandeling met 0,92 mg ozanimod tot een afname van de gemiddelde procentuele verandering in genormaliseerd hersenvolume ten opzichte van de uitgangssituatie vergeleken met IFN bèta-1a i.m. (respectievelijk -0,41% vergeleken met -0,61%, en -0,71% vergeleken met -0,94%, nominale p-waarde < 0,0001 voor beide onderzoeken).

In de onderzoeken werden patiënten met actieve ziekte, zoals gedefinieerd aan de hand van klinische kenmerken en kenmerken zichtbaar op beeldvorming, opgenomen die nog niet eerder en al wel eerder waren behandeld met DMT. *Post-hoc* analyses van patiëntenpopulaties met verschillende uitgangswaarden van ziekteactiviteit, waaronder actieve en zeer actieve ziekte, toonden aan dat de werkzaamheid van ozanimod op klinische en beeldvormingseindpunten overeenstemde met die bij de algemene populatie.

#### *Langetermijngegevens*

Patiënten die de fase III-onderzoeken SUNBEAM en RADIANCE voltooiden, konden worden opgenomen in een open-label extensieonderzoek (onderzoek 3 - DAYBREAK). Van de 751 patiënten die oorspronkelijk gerandomiseerd waren naar behandeling met 0,92 mg ozanimod en gedurende maximaal 3 jaar behandeld werden, bedroeg het (aangepaste) ARR na het 2<sup>e</sup> jaar van behandeling 0,124.

#### Colitis ulcerosa

De werkzaamheid en veiligheid van ozanimod zijn onderzocht in twee multicenter-, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken [TRUENORTH-I (inductieperiode) en TRUENORTH-M (onderhoudsperiode)] met volwassen patiënten, jonger dan 75 jaar, met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa. TRUENORTH-I werd uitgevoerd bij patiënten die in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd werden naar behandeling met 0,92 mg ozanimod of placebo. De 10 weken durende inductieperiode (TRUENORTH-I) werd gevolgd door een 42 weken durende, onderhoudsperiode met gerandomiseerde stopzetting (TRUENORTH-M) zodat de behandeling in totaal 52 weken duurde. Ozanimod werd toegediend als monotherapie (d.w.z. zonder gelijktijdig gebruik van biologische geneesmiddelen en niet-corticosteroïde immunosuppressiva) voor CU.

In het onderzoek werden patiënten opgenomen met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa in de uitgangssituatie (week 0) gedefinieerd als een Mayo-score van 6 tot 12, met een Mayo-subscore voor endoscopie  $\geq 2$ .

#### TRUENORTH-I (inductieonderzoek)

In TRUENORTH-I werden de patiënten gerandomiseerd naar behandeling met hetzij 0,92 mg ozanimod eenmaal daags oraal toegediend (n = 429) hetzij placebo (n = 216), beginnend met een dosistitratie (zie rubriek 4.2). De patiënten kregen vóór en tijdens de inductieperiode gelijktijdig een stabiele dosis aminosalicylaten (bijv. mesalazine 71%; sulfasalazine 13%) en/of orale corticosteroiden (33%).

Bij dertig procent (30%) van de patiënten was er sprake van onvoldoende respons op, verlies van respons of intolerantie voor TNF-blokkers. Van deze patiënten met eerdere biologische therapie kreeg 63% ten minste twee of meer biologische geneesmiddelen, waaronder TNF-blokkers; had 36% nooit een respons vertoond op ten minste één TNF-blokker; had 65% de respons op een TNF-blokker verloren; en kreeg 47% een integrinereceptorblokker (bijv. vedolizumab). Bij 41% van de patiënten was er sprake van geen respons op en/of intolerantie voor immunomodulators. In de uitgangssituatie hadden de patiënten een mediane Mayo-score van 9; 65% van de patiënten had een score lager dan of gelijk aan 9 en 35% had een score hoger dan 9.

Het primaire eindpunt was klinische remissie in week 10 en de belangrijkste secundaire eindpunten in week 10 waren klinische respons, endoscopische verbetering en mucosale genezing.

Zoals weergegeven in Tabel 4 bereikte een significant groter percentage van de met ozanimod behandelde patiënten klinische remissie, klinische respons, endoscopische verbetering en mucosale genezing in week 10 dan met placebo.

**Tabel 4: Percentage patiënten die de werkzaamheidseindpunten hebben bereikt in de inductieperiode van TRUENORTH-I (week 10)**

|   | Ozanimod 0,92 mg<br>(N = 429) |            | Placebo<br>(N = 216) |            | % <sup>a</sup><br>behandelings-<br>verschil<br>(95%-BI) |
|---|-------------------------------|------------|----------------------|------------|---|
|   | n                             | %          | n                    | %          |   |
| <b>Klinische remissie<sup>b</sup></b>         | <b>79</b>                     | <b>18%</b> | <b>13</b>            | <b>6%</b>  | <b>12%</b><br><b>(7,5; 17,2)<sup>f</sup></b>            |
| Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers | 66/299                        | 22%        | 10/151               | 7%         |   |
| Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers        | 13/130                        | 10%        | 3/65                 | 5%         |   |
| <b>Klinische respons<sup>c</sup></b>          | <b>205</b>                    | <b>48%</b> | <b>56</b>            | <b>26%</b> | <b>22%</b><br><b>(14,4; 29,3)<sup>f</sup></b>           |
| Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers | 157/299                       | 53%        | 44/151               | 29%        |   |
| Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers        | 48/130                        | 37%        | 12/65                | 19%        |   |
| <b>Endoscopische verbetering<sup>d</sup></b>  | <b>117</b>                    | <b>27%</b> | <b>25</b>            | <b>12%</b> | <b>16%</b><br><b>(9,7; 21,7)<sup>f</sup></b>            |
| Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers | 97/299                        | 32%        | 18/151               | 12%        |   |
| Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers        | 20/130                        | 15%        | 7/65                 | 11%        |   |
| <b>Mucosale genezing<sup>e</sup></b>          | <b>54</b>                     | <b>13%</b> | <b>8</b>             | <b>4%</b>  | <b>9%</b><br><b>(4,9; 12,9)<sup>g</sup></b>             |
| Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers | 47/299                        | 16%        | 6/151                | 4%         |   |
| Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers        | 7/130                         | 5%         | 2/65                 | 3%         |   |

BI = betrouwbaarheidsinterval; TNF = tumornecrosefactor.

<sup>a</sup> Behandelingsverschil (gecorrigeerd voor stratificatiefactoren van eerdere blootstelling aan TNF-blokkers en gebruik van corticosteroïden in de uitgangssituatie).

<sup>b</sup> Klinische remissie is gedefinieerd als: subscore voor rectale bloeding (RBS) = 0, subscore voor ontlastingsfrequentie (SFS)  $\leq 1$  (en een afname van de SFS met  $\geq 1$  punt ten opzichte van de uitgangssituatie), en subscore voor endoscopie  $\leq 1$  punt zonder brosheid.

<sup>c</sup> Klinische respons is gedefinieerd als een afname met  $\geq 2$  punten en  $\geq 35\%$  van de Mayo-score met 9 punten ten opzichte van de uitgangssituatie, en een afname van de RBS met  $\geq 1$  punt ten opzichte van de uitgangssituatie of een absolute RBS  $\leq 1$  punt.

<sup>d</sup> Endoscopische verbetering is gedefinieerd als een endoscopische Mayo-score  $\leq 1$  punt zonder brosheid.

<sup>e</sup> Mucosale genezing is gedefinieerd als zowel een endoscopische Mayo-score  $\leq 1$  punt zonder brosheid en histologische remissie (Geboes-score  $< 2,0$ , wijzend op afwezigheid van neutrofielen in het cryptepitheel of in de lamina propria, geen toename van eosinofielen en geen destructie van crypten, erosies, ulceraties of granulatiweefsel).

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

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

### *Subscores voor rectale bloeding (RBS) en ontlastingsfrequentie (SFS)*

Bij met ozanimod behandelde patiënten werden er al in week 2 (d.w.z. 1 week na voltooiing van de vereiste dosistitratieperiode van 7 dagen) afnames waargenomen in de subscores voor rectale bloeding en ontlastingsfrequentie. Een nominaal significant groter percentage van de patiënten bereikte symptomatische remissie, gedefinieerd als RBS=0 en SFS $\leq 1$  en een afname  $\geq 1$  ten opzichte van de uitgangssituatie, met 0,92 mg ozanimod dan met placebo in week 5 (27% t.o.v. 15%) en in week 10 van de inductieperiode (37,5% t.o.v. 18,5%).

Bij patiënten met een afname van de SFS en/of RBS van ten minste 1 punt ten opzichte van de uitgangssituatie, maar die geen klinische respons of klinische remissie bereikten in week 10 van TRUENORTH-I, was het percentage met symptomatische remissie hoger na nog eens 5 weken behandeling met ozanimod, met name 21% (26/126). Bij deze patiënten bleef het percentage met symptomatische remissie toenemen gedurende nog eens 46 weken behandeling, met name 50% (41/82).

### *TRUENORTH-M (onderzoek naar onderhoudsbehandeling)*

Om in het onderzoek naar onderhoudsbehandeling (TRUENORTH-M) gerandomiseerd te worden naar een behandeling dienden de patiënten 0,92 mg ozanimod te hebben gekregen en een klinische respons te hebben in week 10 van de inductieperiode. De patiënten konden opgenomen worden vanuit TRUENORTH-I of vanuit een groep die 0,92 mg ozanimod had gekregen in een open-label behandeling. De patiënten werden (opnieuw) gerandomiseerd op dubbelblinde wijze (1:1) naar behandeling met hetzij 0,92 mg ozanimod (n = 230) hetzij placebo (n = 227) gedurende 42 weken. De totale duur van het onderzoek bedroeg 52 weken, bestaande uit de inductie- en de onderhoudsperiode. De werkzaamheid werd beoordeeld in week 52. Bij gelijktijdige toediening van aminosalicylaten moest de dosis stabiel blijven tot en met week 52. Patiënten die gelijktijdig corticosteroïden kregen, dienden hun dosis af te bouwen bij het ingaan van de onderhoudsperiode.

Bij opname in het onderzoek was 35% van de patiënten in klinische remissie, werd 29% van de patiënten behandeld met corticosteroïden en was 31% van de patiënten eerder behandeld met TNF-blokkers.

Zoals weergegeven in Tabel 5 was het primaire eindpunt het percentage patiënten in klinische remissie in week 52. De belangrijkste secundaire eindpunten in week 52 waren het percentage patiënten met klinische respons, endoscopische verbetering, behoud van klinische remissie in week 52 bij de subgroep patiënten die 10 weken na de inductieperiode klinische remissie hadden bereikt, corticosteroïdvrije klinische remissie, mucosale genezing en duurzame klinische remissie.

**Tabel 5: Percentage patiënten die de werkzaamheidseindpunten hebben bereikt in de onderhoudsperiode van TRUENORTH-M (in week 52)**

|  | Ozanimod<br>0,92 mg<br>(N = 230) |            | Placebo<br>(N = 227) |            | %<br>behandelings-<br>verschil <sup>a</sup><br>(95%-BI) |
|--|----------------------------------|------------|----------------------|------------|---|
|  | n                                | %          | n                    | %          |   |
| <b>Klinische remissie<sup>b</sup></b>  | <b>85</b>                        | <b>37%</b> | <b>42</b>            | <b>19%</b> | <b>19%</b><br><b>(10,8; 26,4)<sup>i</sup></b>           |
| Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers  | 63/154                           | 41%        | 35/158               | 22%        |   |
| Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers   | 22/76                            | 29%        | 7/69                 | 10%        |   |
| <b>Klinische respons<sup>c</sup></b>   | <b>138</b>                       | <b>60%</b> | <b>93</b>            | <b>41%</b> | <b>19%</b><br><b>(10,4; 28,0)<sup>i</sup></b>           |
| Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers  | 96/154                           | 62%        | 76/158               | 48%        |   |
| Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers   | 42/76                            | 55%        | 17/69                | 25%        |   |
| <b>Endoscopische verbetering<sup>d</sup></b>   | <b>105</b>                       | <b>46%</b> | <b>60</b>            | <b>26%</b> | <b>19%</b><br><b>(11,0; 27,7)<sup>j</sup></b>           |
| Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers  | 77/154                           | 50%        | 48/158               | 30%        |   |
| Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers   | 28/76                            | 37%        | 12/69                | 17%        |   |
| <b>Behoud van klinische remissie in week 52 in de subgroep van patiënten met remissie in week 10<sup>e</sup></b> | <b>41/79</b>                     | <b>52%</b> | <b>22/75</b>         | <b>29%</b> | <b>24%</b><br><b>(9,1; 38,6)<sup>k</sup></b>            |
| Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers  | 37/64                            | 58%        | 19/58                | 33%        |   |
| Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers   | 4/15                             | 27%        | 3/17                 | 18%        |   |
| <b>Corticosteroïdvrije klinische remissie<sup>f</sup></b>  | <b>73</b>                        | <b>32%</b> | <b>38</b>            | <b>17%</b> | <b>15%</b><br><b>(7,8; 22,6)<sup>j</sup></b>            |
| Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers  | 55/154                           | 36%        | 31/158               | 20%        |   |
| Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers   | 18/76                            | 24%        | 7/69                 | 10%        |   |
| <b>Mucosale genezing<sup>g</sup></b>   | <b>68</b>                        | <b>30%</b> | <b>32</b>            | <b>14%</b> | <b>16%</b><br><b>(8,2; 22,9)<sup>j</sup></b>            |
| Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers  | 51/154                           | 33%        | 28/158               | 18%        |   |
| Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers   | 17/76                            | 22%        | 4/69                 | 6%         |   |
| <b>Duurzame klinische remissie<sup>h</sup></b>   | <b>41</b>                        | <b>18%</b> | <b>22</b>            | <b>10%</b> | <b>8%</b><br><b>(2,8; 13,6)<sup>l</sup></b>             |
| Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers  | 37/154                           | 24%        | 19/158               | 12%        |   |
| Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers   | 4/76                             | 5%         | 3/69                 | 4%         |   |

BI = betrouwbaarheidsinterval; TNF = tumornecrosefactor.

<sup>a</sup> Behandelingsverschil (gecorrigeerd voor stratificatiefactoren van klinische remissie en gelijktijdig gebruik van corticosteroïden in week 10).

<sup>b</sup> Klinische remissie is gedefinieerd als: RBS = 0 punt en SFS ≤ 1 punt (en een afname van SFS met ≥ 1 punt ten opzichte van de uitgangssituatie) en subscore voor endoscopie ≤ 1 punt zonder brosheid.

<sup>c</sup> Klinische respons is gedefinieerd als: een afname van ≥ 2 punten en ≥ 35% op de Mayo-score met 9 punten ten opzichte van de uitgangssituatie, en een afname van de RBS met ≥ 1 punt ten opzichte van de uitgangssituatie of een absolute RBS ≤ 1 punt.

<sup>d</sup> Endoscopische verbetering is gedefinieerd als: subscore voor endoscopie ≤ 1 punt zonder brosheid.

<sup>e</sup> Behoud van remissie is gedefinieerd als klinische remissie in week 52 in de subgroep van patiënten die in klinische remissie waren in week 10.

<sup>f</sup> Corticosteroïdvrije remissie is gedefinieerd als klinische remissie in week 52 met een corticosteroïdvrije periode  $\geq 12$  weken.

<sup>g</sup> Mucosale genezing is gedefinieerd als endoscopische Mayo-score  $\leq 1$  punt zonder brosheid en histologische remissie (Geboes-score  $< 2,0$ , wijzend op afwezigheid van neutrofielen in het cryptepitheel of in de lamina propria, geen toename van eosinofielen en geen destructie van crypten, erosies, ulceraties of granulatiweefsel)

<sup>h</sup> Duurzame klinische remissie is gedefinieerd als klinische remissie in week 10 en in week 52 bij alle proefpersonen die zijn opgenomen in de onderhoudsperiode.

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

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

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

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

### Steroïdvrije mucosale genezing en steroïdvrije symptomatische remissie (2 componenten)

In vergelijking met patiënten die opnieuw gerandomiseerd werden naar placebo bereikte een significant groter percentage patiënten die continu behandeld werden met 0,92 mg ozanimod een corticosteroïdvrije (ten minste 12 weken) symptomatische remissie (42,2% voor ozanimod t.o.v. 30,4% voor placebo) en een corticosteroïdvrije (ten minste 12 weken) endoscopische verbetering (40,0% voor ozanimod t.o.v. 23,3% voor placebo) in week 52.

### *Histologische remissie in week 10 en week 52*

Histologische remissie (gedefinieerd als Geboes-indexscore  $< 2,0$  punten) werd beoordeeld in week 10 van TRUENORTH-I en in week 52 van TRUENORTH-M. In week 10 bereikte een significant groter percentage met 0,92 mg ozanimod behandelde patiënten histologische remissie (18%) in vergelijking met patiënten die placebo kregen (7%). In week 52 werd het behoud van dit effect waargenomen: het percentage patiënten in histologische remissie die met 0,92 mg ozanimod behandeld werden (34%) was significant hoger dan bij patiënten die placebo kregen (16%).

### *Langetermijngegevens*

Patiënten die aan het einde van de inductieperiode geen klinische respons hadden bereikt, hun respons verloren in de onderhoudsperiode of het TRUENORTH-onderzoek voltooiden, kwamen in aanmerking voor opname in een open-label extensieonderzoek (OLE) waarin zij 0,92 mg ozanimod kregen. Bij de patiënten die in het OLE waren opgenomen, werd de klinische remissie, klinische respons, endoscopische verbetering en symptomatische remissie over het algemeen behouden tot en met week 142. In deze extensie van het onderzoek zijn geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld bij patiënten met colitis ulcerosa (met een gemiddelde behandelingsduur van 22 maanden).

### Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ozanimod in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten met MS en CU (zie rubriek 4.2).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Ozanimod wordt bij de mens uitgebreid gemetaboliseerd tot een aantal circulerende actieve metabolieten, waaronder twee belangrijke actieve metabolieten, CC112273 en CC1084037, met een werking en selectiviteit voor S1P<sub>1</sub> en S1P<sub>5</sub> die vergelijkbaar zijn met die van de uitgangsstof. De maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) en de AUC voor ozanimod, CC112273 en CC1084037 namen proportioneel toe in het dosisbereik van 0,46 mg tot 0,92 mg ozanimod (0,5 tot 1 maal de aanbevolen dosis). Na toediening van meerdere doses zijn ozanimod (6%), CC112273 (73%) en CC1084037 (15%) verantwoordelijk voor ongeveer 94% van de totale blootstelling aan circulerende werkzame stoffen. Na toediening van een orale dosis van 0,92 mg eenmaal daags voor RRMS bedroegen de geometrisch gemiddelde [variatiecoëfficiënt (CV%)]  $C_{max}$  en AUC<sub>0-24uur</sub> bij *steady state* respectievelijk 231,6 pg/ml (37,2%) en 4.223 pg\*uur/ml (37,7%) voor ozanimod, en respectievelijk 6.378 pg/ml (48,4%) en 132.861 pg\*uur/ml (45,6%) voor CC112273. De  $C_{max}$  en de AUC<sub>0-24uur</sub> voor CC1084037 bedragen ongeveer 20% van die voor CC112273. De factoren die van invloed zijn op CC112273 gelden ook voor CC1084037, aangezien tussen deze metabolieten interconversie optreedt. Uit de farmacokinetische populatieanalyse bleek dat er geen betekenisvolle verschillen waren voor deze farmacokinetische parameters bij patiënten met recidiverende MS of CU.

## Absorptie

De  $T_{max}$  van ozanimod is ongeveer 6 - 8 uur. De  $T_{max}$  van CC112273 is ongeveer 10 uur. De toediening van ozanimod met een vetrijke, calorierijke maaltijd had geen effect op de blootstelling aan ozanimod ( $C_{max}$  en AUC). Daarom kan ozanimod onafhankelijk van maaltijden worden ingenomen.

## Distributie

Het gemiddelde (CV%) schijnbare distributievolume van ozanimod ( $V_z/F$ ) was 5.590 liter (27%), wat op een uitgebreide weefseldistributie wijst. De binding van ozanimod aan humane plasma-eiwitten bedraagt ongeveer 98,2%. De binding van CC112273 en CC1084037 aan humane plasma-eiwitten bedraagt respectievelijk ongeveer 99,8% en 99,3%.

## Biotransformatie

Ozanimod wordt in grote mate gemetaboliseerd via meerdere biotransformatieroutes, waaronder aldehydedehydrogenase en alcoholdehydrogenase (ALDH/ADH), cytochroom-P450(CYP)-isovormen 3A4 en 1A1 en intestinale microflora. Geen enkel enzymstelsel is overheersend in het algehele metabolisme. Na herhaalde toediening overtreft de AUC van de twee belangrijkste actieve metabolieten, CC112273 en CC1084037, respectievelijk 13 maal en 2,5 maal de AUC van ozanimod. *In-vitro*-onderzoek heeft uitgewezen dat monoamineoxidase B (MAO-B) verantwoordelijk is voor de vorming van CC112273 (via een intermediaire, minder belangrijke actieve metaboliet, RP101075), terwijl CYP2C8 en oxidoreductasen betrokken zijn bij het metabolisme van CC112273. CC1084037 wordt rechtstreeks uit CC112273 gevormd en ondergaat een reversibele omzetting tot CC112273. De interconversie tussen deze 2 actieve metabolieten wordt gemedieerd door carbonylreductasen (CBR), aldoketoreductase (AKR) 1C1/1C2, en/of 3 $\beta$ - en 11 $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenase (HSD).

## Eliminatie

De gemiddelde (CV%) schijnbare orale klaring van ozanimod bedroeg ongeveer 192 l/uur (37%). De gemiddelde (CV%) plasmahalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van ozanimod bedroeg ongeveer 21 uur (15%). De dynamische evenwichtstoestand (*steady state*) van ozanimod werd binnen 7 dagen bereikt, met een geschatte accumulatieverhouding van ongeveer 2 na herhaalde orale toediening van 0,92 mg eenmaal daags. De modelgebaseerde gemiddelde (CV%) effectieve halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van CC112273 bedroeg ongeveer 11 dagen (104%) bij RMS-patiënten, met een gemiddelde (CV%) tijd tot *steady state* van ongeveer 45 dagen (45%) en een accumulatieverhouding van ongeveer 16 (101%), wat duidt op het overwicht van CC112273 ten opzichte van ozanimod. De plasmaspiegels van CC112273 en van de directe, interconverteerbare metaboliet, CC1084037, namen parallel af in de terminale fase, wat een soortgelijke  $t_{1/2}$  voor beide metabolieten opleverde. Het bereiken van *steady state* en de accumulatieverhouding voor CC1084037 zijn naar verwachting vergelijkbaar met die van CC112273. Na een enkelvoudige orale dosis [<sup>14</sup>C]-ozanimod van 0,92 mg werd respectievelijk ongeveer 26% en 37% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en de feces, voornamelijk in de vorm van inactieve metabolieten. De concentraties ozanimod, CC112273 en CC1084037 in de urine waren verwaarloosbaar, wat erop wijst dat renale klaring geen belangrijke eliminatieroute is voor ozanimod, CC112273 en CC1084037.

## Farmacokinetiek in specifieke patiëntengroepen

### *Nierfunctiestoornis*

In een onderzoek gericht op nierfunctiestoornissen was de blootstelling ( $AUC_{laatste}$ ) aan ozanimod en CC112273 na een enkelvoudige orale dosis ozanimod van 0,23 mg respectievelijk ongeveer 27% hoger en 23% lager bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (n = 8) dan bij patiënten met een normale nierfunctie (n = 8). Op basis van dit onderzoek had de nierfunctie geen klinisch belangrijke effecten op de farmacokinetiek van ozanimod of CC112273. Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

### *Leverfunctiestoornis*

In een onderzoek gericht op leverfunctiestoornissen was de blootstelling ( $AUC_{\text{laatste}}$ ) aan ozanimod en CC112273 na een enkelvoudige orale dosis ozanimod van 0,23 mg respectievelijk ongeveer 11% lager en 31% lager bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A;  $n = 8$ ) dan bij patiënten met een normale leverfunctie ( $n = 7$ ). De blootstelling ( $AUC_{\text{laatste}}$ ) aan ozanimod en CC112273 was respectievelijk ongeveer 27% hoger en 33% lager bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B;  $n = 8$ ) dan bij patiënten met een normale leverfunctie ( $n = 8$ ). Deze verschillen werden niet als klinisch betekenisvol beschouwd. De farmacokinetiek van ozanimod is niet beoordeeld bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A en B). Het gebruik is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) (zie rubriek 4.3).

### *Ouderen*

Uit de farmacokinetische populatieanalyse bleek dat de blootstelling bij *steady state* (AUC) van CC112273 bij patiënten ouder dan 65 jaar ongeveer 3-4% hoger was dan bij patiënten van 45-65 jaar en 27% hoger dan bij volwassen patiënten jonger dan 45 jaar. Er is geen betekenisvol verschil in de farmacokinetiek bij oudere patiënten.

### Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van ozanimod bij pediatrische patiënten of adolescenten (< 18 jaar).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In onderzoeken naar toxicologie bij herhaalde dosering met muizen (tot 4 weken), ratten (tot 26 weken) en apen (tot 39 weken) had ozanimod een uitgesproken invloed op het lymfoïde systeem (lymfopenie, lymfoïde atrofie en verminderde antilichaamrespons) en leidde het tot een toename van het longgewicht en de incidentie van mononucleaire alveolaire infiltraten. Dit is in overeenstemming met de primaire werking van ozanimod op  $S1P_1$ -receptoren (zie rubriek 5.1). Bij de niveaus waarbij geen bijwerkingen werden waargenomen in chronische toxiciteitsonderzoeken waren de systemische blootstellingen aan de disproportionele belangrijkste bij de mens actieve en persisterende metabolieten CC112273 en CC1084037 (zie rubriek 5.2), alsook aan de totale bij de mens werkzame stoffen (ozanimod samen met de vermelde metabolieten), lager dan verwacht bij patiënten na een maximale humane dosis van 0,92 mg ozanimod.

### Genotoxiciteit en carcinogeniteit

Ozanimod en de belangrijkste actieve humane metabolieten ervan vertoonden *in vitro* en *in vivo* geen genotoxisch potentieel.

De carcinogeniteit van ozanimod is beoordeeld in een bioassay van 6 maanden met Tg.rasH2-muizen en een bioassay van 2 jaar met ratten. In de bioassay van 2 jaar met ratten waren bij geen enkele dosis ozanimod behandelingsgerelateerde tumoren aanwezig. De blootstelling aan de metabolieten bij de hoogste geteste dosis was 62% van die bij de mens voor CC112273 en 18% van die bij de mens voor CC1084037 na de maximale klinische dosis van 0,92 mg ozanimod.

In het onderzoek van 6 maanden met Tg.rasH2-muizen was er sprake van een statistisch significante en dosisgerelateerde toename van hemangiosarcomen. Bij de laagste dosis (8 mg/kg/dag) was de incidentie van hemangiosarcomen statistisch significant toegenomen bij mannelijke dieren; en bij zowel mannelijke als vrouwelijke dieren bij de middelste en hoogste dosisniveaus (25 mg/kg/dag en 80 mg/kg/dag) in vergelijking met gelijktijdige controledieren. In tegenstelling tot bij de rat en de mens leidt het  $S1P_1$ -receptoragonisme bij de muis tot een aanhoudende productie van *placental growth factor 2* (PLGF2) met persisterende mitosen in vasculaire endotheelcellen tot gevolg, wat kan leiden tot voor de soort specifieke hemangiosarcomen bij gebruik van  $S1P_1$ -agonisten. Het  $S1P_1$ -receptoragonisme dat verband houdt met het ontstaan van hemangiosarcomen bij de muis is dus mogelijk soortspecifiek en niet voorspellend voor een risico bij de mens.

Er waren geen andere behandelingsgerelateerde tumoren aanwezig in het onderzoek met Tg.rasH2-muizen, ongeacht de dosis. Bij de laagste geteste dosis was de blootstelling bij Tg.rasH2-muizen aan de twee disproportionele belangrijkste bij de mens actieve metabolieten voor CC112273 2,95 maal en voor CC1084037 1,4 maal hoger dan de blootstelling bij de mens na de maximale klinische dosis van 0,92 mg ozanimod.

### Reproductietoxiciteit

Ozanimod had geen effect op de mannelijke en de vrouwelijke vruchtbaarheid tot ongeveer 150 maal de systemische blootstelling aan de totale werkzame stoffen (ozanimod samen met de metabolieten CC112273 en CC1084037) na de maximale humane dosis van 0,92 mg ozanimod.

De embryofoetale ontwikkeling werd nadelig beïnvloed door maternale behandeling met ozanimod, met lage (ratten) of geen (konijnen) veiligheidsmarges op basis van de vergelijking van de systemische blootstelling aan de totale werkzame stoffen. Dit leidde tot embryonale sterfte en teratogeniciteit (gegeneraliseerd oedeem/anasarca en afwijkende positie van de testes bij ratten, afwijkende positie van caudale wervels en afwijkingen van de grote bloedvaten bij konijnen). De vasculaire bevindingen bij ratten en konijnen zijn in overeenstemming met de verwachte farmacologie van S1P<sub>1</sub>.

De pre- en postnatale ontwikkeling werd niet beïnvloed door de toediening van ozanimod tot 5,6 maal de systemische blootstelling aan de totale werkzame stoffen na de maximale humane dosis van 0,92 mg ozanimod. Ozanimod en de metabolieten ervan waren aanwezig in de melk van ratten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose  
Colloïdaal, watervrij siliciumdioxide  
Croscarmellose natrium  
Magnesiumstearaat

#### Omhuysel van de capsule

*Zeposia 0,23 mg en 0,46 mg*  
Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Zwart ijzeroxide (E172)  
Rood ijzeroxide (E172)

*Zeposia 0,92 mg*  
Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Rood ijzeroxide (E172)

#### Drukinkt

Schellak (E904)  
Zwart ijzeroxide (E172)  
Propyleenglycol (E1520)  
Geconcentreerde ammoniakoplossing (E527)  
Kaliumhydroxide (E525)



## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakkingen van polyvinylchloride (PVC)/polychloortrifluorethyleen (PCTFE)/aluminiumfolie.

Startverpakking: Zeposia 0,23 mg en 0,46 mg

Verpakkingsgrootte van 7 harde capsules (4 x 0,23 mg; 3 x 0,46 mg)

Onderhoudsverpakking: Zeposia 0,92 mg

Verpakkingsgrootte van 28 of 98 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Startverpakking - Zeposia 0,23 mg/0,46 mg harde capsules

EU/1/20/1442/001 (verpakkingsgrootte van 7 harde capsules)

Onderhoudsverpakking - Zeposia 0,92 mg harde capsules

EU/1/20/1442/002 (verpakkingsgrootte van 28 harde capsules)

EU/1/20/1442/003 (verpakkingsgrootte van 98 harde capsules)

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 2020

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Nederland

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Zeposia® in elke lidstaat moet de vergunninghouder de inhoud en de indeling van het educatieve programma, met inbegrip van communicatiemediën, distributiemodaliteiten en alle overige aspecten van het programma, afstemmen met de nationale bevoegde instantie.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Zeposia in de handel is, elke beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die van plan is Zeposia voor te schrijven een informatiepakket voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg ontvangt, bestaande uit:

- Informatie over waar men de meest recente Samenvatting van de productkenmerken (SPC) kan vinden;
- Controlelijst voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg;
- Gids voor patiënten/verzorgers;
- Herinneringskaart voor patiënten met betrekking tot zwangerschap.

### Controlelijst voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

De controlelijst voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg bevat de volgende kernpunten:

- Dosisverhoging bij het instellen van de behandeling
  - Start de behandeling met 0,23 mg eenmaal daags op dag 1 - 4, verhoog vervolgens de dosis tot 0,46 mg eenmaal daags op dag 5 - 7. Na de 7 dagen durende dosisverhoging bedraagt de eenmaal daagse dosis 0,92 mg, beginnend op dag 8.
- Hervatting na onderbreking van de behandeling
  - Hetzelfde hierboven beschreven dosisverhogingsschema wordt ook aanbevolen wanneer de behandeling is onderbroken gedurende:
    - 1 dag of meer in de eerste 14 dagen van de behandeling;
    - meer dan 7 opeenvolgende dagen tussen dag 15 en dag 28 van de behandeling;
    - meer dan 14 opeenvolgende dagen na dag 28 van de behandeling.
- Als de onderbreking van de behandeling korter duurt dan wat hierboven is aangegeven, dient de behandeling zoals gepland te worden voortgezet met de volgende dosis.
- Vereisten voor controle bij aanvang van de behandeling:
  - Vóór toediening van de eerste dosis
    - Verricht een electrocardiogram (ECG) in de uitgangssituatie vóór toediening van de eerste dosis Zeposia;
    - Neem de resultaten in aanmerking van een recent uitgevoerde (in de afgelopen 6 maanden) leverfunctietest met betrekking tot transaminase- en bilirubinespiegels;
    - Neem de resultaten in aanmerking van een recent bepaalde (in de afgelopen 6 maanden of na stopzetting van een eerdere behandeling) volledige bloedtelling, waaronder een lymfocytentelling;
    - Plan een oftalmologisch onderzoek vóór aanvang van de behandeling met Zeposia bij patiënten met diabetes mellitus, uveïtis of een voorgeschiedenis van een retinale aandoening;
    - Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moet vóór aanvang van de behandeling met Zeposia een negatieve zwangerschapstest worden verkregen.
  - Tot 6 uur na toediening van de eerste dosis voor patiënten die monitoring bij toediening van de eerste dosis vereisen
    - Bij patiënten met een bepaalde vooraf bestaande hartaandoening (rusthartslag < 55 slagen per minuut, tweedegraads [Mobitz-type I] AV-blok of een voorgeschiedenis van myocardinfarct of hartfalen):
      - Controleer de patiënt gedurende 6 uur na toediening van de eerste dosis Zeposia op klachten en verschijnselen van symptomatische bradycardie, met meting van de pols en bloeddruk elk uur;
      - Verricht een ECG vóór en na de controleperiode van 6 uur.
    - Langere monitoring kan noodzakelijk zijn in de volgende situaties als er 6 uur na toediening sprake is van:
      - een hartfrequentie van minder dan 45 slagen/min;
      - een hartfrequentie die het laagste is na de toediening, wat erop wijst dat de maximale verlaging van de hartfrequentie mogelijk nog niet heeft plaatsgevonden;
      - aanwijzingen voor een nieuw tweedegraads, of hoger, AV-blok op het ECG dat 6 uur na toediening is uitgevoerd;
      - een QTc-tijd  $\geq$  500 msec.

- Wanneer Zeposia wordt ingesteld bij patiënten:
  - met een voorgeschiedenis van hartstilstand, cerebrovasculaire ziekte, ongecontroleerde hypertensie of ernstige onbehandelde slaapapneu, een voorgeschiedenis van recidiverende syncope of symptomatische bradycardie;
  - met vooraf bestaande, significant verlengde QT-tijd (QTc van meer dan 500 msec) of andere risico's op een verlengde QT-tijd, en patiënten die andere geneesmiddelen dan bètablokkers en calciumkanaalblokkers gebruiken die bradycardie kunnen versterken;
  - die behandeld worden met antiaritmica van klasse Ia (bijv. kinidine, disopyramide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol).

Vóór aanvang van behandeling met Zeposia dient een cardioloog te worden geraadpleegd om te beslissen of Zeposia veilig kan worden ingesteld en om de meest geschikte controlestrategie te bepalen.
- Voorzichtigheid is geboden wanneer Zeposia wordt ingesteld bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat deze de hartfrequentie verlagen.
- Zeposia is gecontra-indiceerd bij patiënten met:
  - een immunodeficiënte toestand die leidt tot een verhoogd risico op systemische opportunistische infecties;
  - ernstige actieve infecties, actieve chronische infecties zoals hepatitis en tuberculose;
  - actieve maligniteiten;
  - ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C);
  - myocardinfarct (MI), instabiele angina pectoris, beroerte, transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen waarvoor ziekenhuisopname was vereist of hartfalen klasse III/IV volgens de *New York Heart Association* (NYHA) in de afgelopen 6 maanden;
  - een voorgeschiedenis of aanwezigheid van tweedegraads AV-blok type II of derdegraads AV-blok of sicksinussyndroom, tenzij de patiënt een functionerende pacemaker heeft;
  - tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken;
  - overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen.
- Zeposia veroorzaakt een afname van het aantal lymfocyten in het perifere bloed. Bij alle patiënten moet een volledige bloedtelling worden bepaald vóór aanvang van de behandeling (binnen 6 maanden of na stopzetting van eerdere behandeling) en periodiek gecontroleerd worden tijdens de behandeling met Zeposia. De behandeling moet onderbroken worden bij een lymfocytentelling  $< 0,2 \times 10^9/l$  en hervatting van de behandeling met Zeposia kan worden overwogen wanneer dit niveau weer gestegen is naar  $> 0,5 \times 10^9/l$ .
- Zeposia heeft een immunosuppressief effect waardoor patiënten een verhoogd risico op infecties hebben, waaronder opportunistische infecties, en kan het risico op het ontstaan van maligniteiten, waaronder maligniteiten van de huid, verhogen. Patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden, vooral patiënten met gelijktijdige aandoeningen of bekende factoren, zoals eerdere immunosuppressieve behandeling. Bij een vermoeden van dit risico dient stopzetting van de behandeling per geval te worden overwogen.
  - Bij patiënten met een ernstige actieve infectie dient het begin van de toediening te worden uitgesteld totdat de infectie is verdwenen. Tijdens ernstige infecties dient een onderbreking van de behandeling te worden overwogen. Antineoplastische, immunomodulerende of niet-corticosteroïde immunosuppressieve therapieën mogen niet gelijktijdig worden toegediend wegens het risico op additieve effecten op het immuunsysteem.
  - Het wordt aanbevolen waakzaam te zijn voor basocellulair carcinoom en andere huidneoplasmata. Waarschuw patiënten om zich niet zonder bescherming bloot te stellen aan zonlicht. Patiënten mogen geen gelijktijdige fotherapie met UV-B-straling of PUVA-fotochemotherapie krijgen.

- Patiënten dienen geïnstrueerd te worden klachten en verschijnselen van infecties tijdens en gedurende 3 maanden na stopzetting van de behandeling met Zeposia onmiddellijk aan hun voorschrijvend arts te melden.
  - Bij patiënten met symptomen van een infectie tijdens of binnen 3 maanden na stopzetting van de behandeling met Zeposia dient onmiddellijk een diagnostische beoordeling te worden uitgevoerd.
  - Voorschrijvende artsen dienen waakzaam te zijn voor klinische symptomen, waaronder onverwachte neurologische of psychische symptomen, of MRI-bevindingen die op PML wijzen. Bij een vermoeden van PML moet een volledig lichamelijk en neurologisch onderzoek (met inbegrip van mogelijke uitvoering van een MRI) plaatsvinden en dient de behandeling met Zeposia te worden gestaakt totdat PML is uitgesloten. Bij bevestiging van PML dient de behandeling met Zeposia te worden stopgezet.
  - Het gebruik van levende, verzwakte vaccins dient te worden vermeden tijdens en gedurende 3 maanden na stopzetting van de behandeling met Zeposia. Controleer op de aanwezigheid van antilichamen tegen varicellazostervirus (VZV) bij patiënten zonder een door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg bevestigde voorgeschiedenis van varicella of zonder een gedocumenteerde volledige vaccinatiekuur met het varicellavaccin. Bij afwezigheid hiervan wordt aanbevolen ten minste 1 maand vóór aanvang van de behandeling met Zeposia te vaccineren tegen VZV.
  
- Zeposia is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken.
  - Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moet vóór aanvang van de behandeling een negatieve zwangerschapstest worden verkregen. De test moet op gepaste tussentijdstoppen worden herhaald.
  - Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen vóór aanvang van de behandeling te worden ingelicht over de risico's van Zeposia voor de foetus met behulp van de herinneringskaart voor patiënten met betrekking tot zwangerschap.
  - Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Zeposia en gedurende ten minste 3 maanden na stopzetting van de behandeling met Zeposia.
  - De behandeling met Zeposia dient 3 maanden vóór het plannen van een zwangerschap te worden stopgezet.
  - Tijdens de behandeling mogen vrouwen niet zwanger worden. Als een vrouw tijdens de behandeling zwanger wordt, moet de behandeling met Zeposia worden stopgezet. Medisch advies moet worden gegeven over het risico van schadelijke effecten voor de foetus als gevolg van behandeling met Zeposia en echografische onderzoeken moeten plaatsvinden.
  - De ziekteactiviteit kan terugkeren wanneer de behandeling met Zeposia wordt stopgezet vanwege een zwangerschap of geplande zwangerschap.
  
- De leverfunctie (transaminase- en bilirubinespiegels) dient te worden gecontroleerd in maand 1, 3, 6, 9 en 12 tijdens de behandeling met Zeposia en vervolgens periodiek.
  
- De bloeddruk dient regelmatig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met Zeposia.
  
- Patiënten die visuele symptomen van macula-oedeem vertonen, moeten worden geëvalueerd en, indien bevestigd, moet de behandeling met ozanimod worden stopgezet. Patiënten met diabetes mellitus, uveïtis of een voorgeschiedenis van retinale aandoening moeten een oftalmologisch onderzoek ondergaan voordat een behandeling met ozanimod wordt ingesteld en moeten follow-upbeoordelingen ondergaan gedurende hun behandeling.
  
- Voorschrijvende artsen dienen de 'Gids voor patiënten/verzorgers' en de 'Herinneringskaart voor patiënten met betrekking tot zwangerschap' te overhandigen aan patiënten/verzorgers.

## Gids voor patiënten/verzorgers

De gids voor patiënten/verzorgers bevat de volgende kernpunten:

- Wat is Zeposia en hoe werkt het?;
- Wat is multipele sclerose?;
- Wat is colitis ulcerosa?;
- Patiënten moeten de bijsluiter zorgvuldig lezen voordat zij met de behandeling starten en moeten hem bewaren voor het geval zij hem tijdens de behandeling weer nodig hebben;
- Belang van het melden van bijwerkingen;
- Vóór toediening van de eerste dosis Zeposia moet bij patiënten een ECG in de uitgangssituatie worden verricht.
- Zeposia mag niet worden gebruikt als u in de afgelopen 6 maanden een hartaanval, een pijnlijk en drukkend gevoel op de borst (angina pectoris), een beroerte of miniberoerte (transiënte ischemische aanval, TIA) of een bepaald soort ernstig hartfalen heeft gehad of als u een bepaald soort onregelmatige of afwijkende hartslag (aritmie) heeft – uw arts zal uw hart controleren voordat u met de behandeling start. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die uw hartslag vertragen. Daarom moeten patiënten iedere arts die zij zien, vertellen dat ze behandeld worden met Zeposia;
- Bij patiënten met bepaalde hartaandoeningen moet na toediening van de eerste dosis Zeposia de hartfrequentie gedurende 6 uur of langer gecontroleerd worden, met meting van pols en bloeddruk elk uur. Bij deze patiënten moet er vóór en na deze periode van 6 uur ook een ECG worden verricht
- Na toediening van de eerste dosis Zeposia moeten patiënten onmiddellijk melding maken van klachten die op een lage hartslag wijzen (zoals duizeligheid, draaiduizeligheid [vertigo], misselijkheid of hartkloppingen);
- Patiënten moeten hun voorschrijvend arts inlichten wanneer zij de behandeling onderbreken, aangezien het schema voor initiële dosisverhoging mogelijk moet worden herhaald, afhankelijk van de duur van de onderbreking en de tijd die verstreken is sinds het begin van de behandeling met Zeposia;
- Patiënten moeten alle onverwachte neurologische en/of psychische klachten/verschijnselen (zoals het plotseling ontstaan van ernstige hoofdpijn, verwardheid, insulpen, progressieve zwakte, onhandigheid en verminderd gezichtsvermogen) of versnelde neurologische achteruitgang melden aan hun arts.
- Patiënten wordt aanbevolen om zich 1 maand vóór aanvang van de behandeling met Zeposia te laten vaccineren tegen varicella zoster (waterpokken), als de patiënt niet beschermd is en bescherming wil tegen het virus;
- Klachten en verschijnselen van infectie tijdens en gedurende 3 maanden na stopzetting van de behandeling met Zeposia; deze moeten onmiddellijk aan de voorschrijvend arts worden gemeld;
- Symptomen van een verminderd gezichtsvermogen tijdens en gedurende 3 maanden na stopzetting van de behandeling met Zeposia moeten onmiddellijk aan de voorschrijvend arts worden gemeld;
- Zeposia mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten:
  - ingelicht worden over ernstige risico's voor de foetus;
  - een negatieve zwangerschapstest verkrijgen vóór aanvang van de behandeling met Zeposia. De test moet op gepaste tussentijdstippen worden herhaald;
  - ingelicht worden over de noodzaak om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens en gedurende ten minste 3 maanden na stopzetting van de behandeling met Zeposia;
  - ingelicht worden dat de ziekteactiviteit kan terugkeren wanneer de behandeling met Zeposia wordt stopgezet vanwege een zwangerschap of geplande zwangerschap;
  - een eventuele (geplande of ongeplande) zwangerschap tijdens en gedurende 3 maanden na stopzetting van de behandeling met Zeposia onmiddellijk melden aan de voorschrijvend arts. Echografische onderzoeken moeten zo nodig worden aangeboden.
- Vóór aanvang van de behandeling moet een leverfunctietest worden uitgevoerd. Een controle van de leverfunctie moet plaatsvinden in maand 1, 3, 6, 9 en 12 tijdens de behandeling met Zeposia en vervolgens periodiek;



- De bloeddruk dient regelmatig gecontroleerd te worden tijdens de behandeling met Zeposia;
- Zeposia vergroot mogelijk het risico op huidkanker. Patiënten moeten hun blootstelling aan zonlicht en UV-licht (ultraviolet licht) beperken door beschermende kledij te dragen en regelmatig zonnebrandcrème (met een hoge beschermingsfactor) aan te brengen.

### **Herinneringskaart voor patiënten met betrekking tot zwangerschap**

De herinneringskaart voor patiënten met betrekking tot zwangerschap (voor vrouwen die zwanger kunnen worden) bevat de volgende kernpunten:

- Zeposia is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken;
- Voordat een behandeling wordt ingesteld en regelmatig daarna zullen artsen advies geven over het teratogene risico van Zeposia en over de vereiste maatregelen om dit risico tot het minimum te beperken;
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na de behandeling met Zeposia;
- Vóór aanvang van de behandeling moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd en moeten negatieve resultaten geverifieerd worden door de voorschrijvend arts. De test moet op gepaste tussentijdstippen worden herhaald;
- Als een vrouw tijdens de behandeling zwanger wordt, moet de behandeling met ozanimod worden stopgezet. Medisch advies moet worden gegeven over het risico van schadelijke effecten voor de foetus als gevolg van de behandeling met Zeposia en echografische onderzoeken moeten plaatsvinden.
- De behandeling met Zeposia dient 3 maanden vóór het plannen van een zwangerschap te worden stopgezet;
- De ziekteactiviteit kan terugkeren wanneer de behandeling met Zeposia wordt stopgezet vanwege een zwangerschap of geplande zwangerschap.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Startverpakking met 1 week behandeling**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zeposia 0,23 mg harde capsules  
Zeposia 0,46 mg harde capsules  
ozanimod

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule van 0,23 mg bevat 0,23 mg ozanimod (als hydrochloride).  
Elke harde capsule van 0,46 mg bevat 0,46 mg ozanimod (als hydrochloride).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

Startverpakking

Elke verpakking van 7 harde capsules voor een behandelingsschema van 1 week bevat:

4 harde capsules met 0,23 mg

3 harde capsules met 0,46 mg

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik.

Week 1

Dag 1 - dag 7

Zie zakkaart voor de dagelijkse dosis

QR-code in te voegen

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

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1442/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Zeposia 0,23 mg  
Zeposia 0,46 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**Blisterverpakking voor behandeling met de startverpakking**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zeposia 0,23 mg harde capsules  
Zeposia 0,46 mg harde capsules  
ozanimod

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bristol-Myers Squibb

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**Doos**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zeposia 0,92 mg harde capsules  
ozanimod

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule van 0,92 mg bevat 0,92 mg ozanimod (als hydrochloride).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

28 harde capsules

98 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

QR-code in te voegen

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

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1442/002 (verpakkingsgrootte van 28 harde capsules)  
EU/1/20/1442/003 (verpakkingsgrootte van 98 harde capsules)

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Zeposia 0,92 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zeposia 0,92 mg harde capsules  
ozanimod

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bristol-Myers Squibb

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Zeposia 0,23 mg harde capsules**  
**Zeposia 0,46 mg harde capsules**  
**Zeposia 0,92 mg harde capsules**  
ozanimod

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Zeposia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Zeposia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Zeposia bevat de werkzame stof ozanimod. Deze stof behoort tot een groep geneesmiddelen die het aantal witte bloedcellen (lymfocyten) die vrij in het lichaam circuleren, kunnen verminderen.

Zeposia is aangewezen voor de volgende aandoeningen:

- multipele sclerose
- colitis ulcerosa

#### Multipele sclerose

Zeposia is bedoeld voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing remitting multipele sclerose (RRMS) met actieve ziekte.

- Multipele sclerose (MS) is een ziekte waarbij het afweersysteem (de verdediging van het lichaam, waaronder witte bloedcellen) de beschermende laag rond de zenuwen in de hersenen en het ruggenmerg ten onrechte aanvalt. Daardoor kunnen de zenuwen niet goed meer werken, wat kan leiden tot klachten zoals: een doof gevoel, problemen met lopen, en problemen met zien en evenwicht.
- Bij relapsing remitting multipele sclerose worden aanvallen op de zenuwcellen gevolgd door perioden van herstel. De klachten kunnen tijdens de herstelperioden verdwijnen, maar sommige problemen kunnen blijven bestaan.

Zeposia helpt u te beschermen tegen aanvallen op de zenuwen door ervoor te zorgen dat bepaalde witte bloedcellen niet in de hersenen en het ruggenmerg kunnen komen, waar ze een ontsteking kunnen veroorzaken en de beschermende laag rond de zenuwen kunnen beschadigen.

## Colitis ulcerosa

Zeposia is aangewezen voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (CU).

- Colitis ulcerosa is een ontstekingsziekte van de darmen. Als u colitis ulcerosa heeft, krijgt u eerst andere geneesmiddelen. Als u niet voldoende reageert op deze geneesmiddelen of als u ze niet verdraagt, kunt u Zeposia krijgen om de klachten en verschijnselen van uw ziekte te verminderen.

Zeposia helpt de ontsteking bij colitis ulcerosa te verminderen door te voorkomen dat bepaalde witte bloedcellen de bekleding van de darmen bereiken.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6;
- Uw zorgverlener heeft gezegd dat u een erg verzwakt afweersysteem heeft;
- U heeft in de afgelopen 6 maanden een hartaanval, een pijnlijk en drukkend gevoel op de borst (angina pectoris), een beroerte of miniberote (transiënte ischemische aanval – TIA), of een bepaald soort ernstig hartfalen gehad;
- U heeft een bepaald soort onregelmatige of afwijkende hartslag (aritmie) – uw arts zal uw hart controleren voordat u met de behandeling start;
- U heeft een ernstige infectie zoals een ontsteking van de lever (hepatitis) of tuberculose;
- U heeft kanker;
- U heeft ernstige leverproblemen;
- U bent zwanger of bent een vrouw die kinderen kan krijgen en geen doeltreffende anticonceptie gebruikt.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als:

- u een trage hartslag heeft of geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt die uw hartslag vertragen (zoals bètablokkers of calciumkanaalblokkers);
- u onbehandelde, ernstige ademhalingsproblemen heeft wanneer u slaapt (ernstige slaapapneu);
- u problemen met uw lever heeft;
- u een infectie heeft;
- u weinig lymfocyten heeft. Lymfocyten zijn een bepaald type witte bloedcellen;
- u nooit de waterpokken heeft gehad, of niet zeker weet of u de waterpokken heeft gehad;
- u kort geleden een inenting heeft gehad of binnenkort een inenting zult krijgen;
- u merkt of anderen merken dat uw MS-klachten verergeren of dat er nieuwe of ongewone klachten zijn. Deze kunnen veroorzaakt worden door een zeldzame infectie van de hersenen, progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) genaamd;
- u ooit problemen heeft gehad met zien, of andere klachten die horen bij vochtophoping in het midden van het netvlies, de macula (dit heet macula-oedeem);
- u een ontsteking van uw oog heeft (uveïtis);
- u diabetes (suikerziekte) heeft (wat problemen met uw ogen kan veroorzaken);
- u een ernstige longziekte heeft (longfibrose of chronische obstructieve longziekte).

Voordat u Zeposia begint in te nemen, onderzoekt uw arts uw hart met behulp van een hartfilmpje (elektrocardiogram of ECG genaamd).

Als u een bepaalde hartaandoening heeft, zal uw arts u in ieder geval de eerste 6 uur na uw eerste dosis controleren.

Omdat Zeposia mogelijk uw bloeddruk verhoogt, kan het zijn dat uw arts uw bloeddruk regelmatig wil controleren.

Tijdens uw behandeling met Zeposia (en tot 3 maanden nadat u met de behandeling bent gestopt), kunt u gemakkelijker infecties krijgen. Infecties die u al heeft, kunnen verergeren. Vertel het uw arts als u een infectie krijgt.

Als u tijdens de behandeling met Zeposia dingen niet goed ziet (visusstoornis), u zich steeds zwakker voelt, of onhandigheid, geheugenverlies of verwardheid ontwikkelt, of als u MS heeft en denkt dat uw ziekte steeds erger wordt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Deze symptomen kunnen komen door PML. Dit is een zeldzame herseninfectie die kan leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden.

Als u tijdens de behandeling met Zeposia last krijgt van ernstige hoofdpijn, verwardheid of epileptische aanvallen (insulten) en niet goed kunnen zien, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Deze klachten kunnen het gevolg zijn van een syndroom dat posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) wordt genoemd.

Omdat Zeposia het risico op huidkanker kan verhogen, moet u uw blootstelling aan zonlicht en UV-licht (ultraviolet licht) beperken door beschermende kleding te dragen en regelmatig zonnebrandcrème (met een hoge beschermingsfactor) aan te brengen.

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wanneer Zeposia tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, kan het schade veroorzaken aan de ongeboren baby. Voordat u met de behandeling met Zeposia begint, zal uw arts u uitleg geven over het risico en zal hij/zij u vragen een zwangerschapstest te doen om er zeker van te zijn dat u niet zwanger bent. Uw arts zal u een kaart geven waarop staat uitgelegd waarom u niet zwanger mag worden tijdens het gebruik van Zeposia. Er staat ook uitgelegd wat u moet doen om tijdens het gebruik van Zeposia te voorkomen dat u zwanger wordt. U moet doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na stopzetting van de behandeling (zie de rubriek '*Zwangerschap en borstvoeding*').

Als een van deze zaken op u van toepassing is, vertel dat dan aan uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

#### **Verergering van MS na stopzetting van de behandeling met Zeposia**

Vertel het uw arts onmiddellijk als u denkt dat uw MS verergert nadat u de behandeling met Zeposia heeft stopgezet (zie "Als u stopt met het innemen van dit middel" in rubriek 3).

#### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar. Dit is omdat dit middel niet onderzocht is bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

#### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Zeposia nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker. Zeposia kan namelijk invloed hebben op de manier waarop sommige andere geneesmiddelen werken. Sommige andere geneesmiddelen kunnen ook invloed hebben op de manier waarop Zeposia werkt.

Voordat u dit middel inneemt, moet u in ieder geval uw arts of apotheker inlichten als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt:

- geneesmiddelen die de afweer van uw lichaam onderdrukken of wijzigen (bijv. ciclosporine);
- geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van MS, zoals alemtuzumab, bèta-interferon, dimethylfumaraat, glatirameeracetaat, mitoxantron, natalizumab of teriflunomide;
- geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van colitis ulcerosa, zoals azathioprine en 6-mercaptopurine;
- gemfibrozil om de hoeveelheid vetten en cholesterol in het bloed te verminderen;
- clopidogrel, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om bloedstolsels te voorkomen;

- rifampicine, een antibioticum voor de behandeling van tuberculose en andere ernstige infecties;
- geneesmiddelen, monoamineoxidaseremmers genaamd, voor de behandeling van depressie (bijv. fenelzine) of de ziekte van Parkinson (bijv. selegiline);
- geneesmiddelen die uw hartslag vertragen (zoals bètablokkers of calciumkanaalblokkers);
- een bepaald type vaccins. Levende, verzwakte vaccins moeten worden vermeden tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de behandeling.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### Zwangerschap

Gebruik Zeposia niet tijdens de zwangerschap, als u zwanger probeert te worden of als u een vrouw bent die zwanger kan worden en u geen doeltreffende anticonceptie gebruikt. Als Zeposia tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, bestaat er een risico op schade aan de ongeboren baby. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, zal uw arts u inlichten over dit risico voordat u met de behandeling met Zeposia begint en zal hij/zij u vragen een zwangerschapstest te doen om er zeker van te zijn dat u niet zwanger bent. U moet doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens het gebruik van Zeposia en gedurende ten minste 3 maanden nadat u met Zeposia bent gestopt. Vraag uw arts naar betrouwbare anticonceptiemethoden.

Uw arts zal u een kaart geven met uitleg over waarom u niet mag zwanger worden tijdens de behandeling met Zeposia.

Als u tijdens het gebruik van Zeposia zwanger wordt, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts. Hij/zij zal besluiten de behandeling stop te zetten (zie *'Als u stopt met het innemen van dit middel'* in rubriek 3). Er zal gespecialiseerde prenatale controle worden uitgevoerd.

#### Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven tijdens het gebruik van Zeposia. Zeposia kan in de moedermelk terechtkomen en er bestaat een risico op ernstige bijwerkingen voor de baby.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Zeposia heeft geen of een verwaarloosbare invloed op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te gebruiken.

### **Zeposia bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoeveel moet u innemen?**

Wanneer u Zeposia begint in te nemen, moet u met een lage dosis beginnen en die geleidelijk verhogen om een mogelijk vertragend effect op uw hartslag te verminderen.

- U krijgt een 'startverpakking' om u te helpen de behandeling op deze manier op te starten. Deze startverpakking bevat:
  - 4 lichtgrijze capsules met 0,23 mg ozanimod. Van deze capsules neemt u op dag 1 tot en met 4 van de behandeling één capsule in.
  - 3 lichtgrijs-met-oranje capsules met 0,46 mg ozanimod. Van deze capsules neemt u op dag 5, 6 en 7 één capsule in.
- Op dag 8 en daarna, wanneer u de 'startverpakking' heeft opgebruikt, zet u de behandeling voort met een 'onderhoudsverpakking' met oranje capsules die elk de aanbevolen dosis van 0,92 mg ozanimod bevatten. U zet de gewone behandeling voort met één capsule van 0,92 mg per dag.

### Hoe neemt u dit middel in?

- Zeposia is bestemd voor oraal gebruik (via de mond).
- Slik de capsule in zijn geheel door.
- U kunt de capsule met of zonder voedsel innemen.

### Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel van dit middel heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of ga onmiddellijk naar een ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel en deze bijsluiter mee.

### Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u een dosis van dit middel bent vergeten, neem deze dosis dan in zodra u eraan denkt. Als u de dosis echter de hele dag bent vergeten in te nemen, sla de vergeten dosis dan over en neem de volgende dosis vervolgens op het gebruikelijke tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.
- Als u een of meer doses vergeet tijdens de eerste 14 dagen van de behandeling, bespreek dan met uw arts hoe u uw behandeling moet hervatten.

### Als u stopt met het innemen van dit middel

- Stop niet met de inname van dit middel zonder dit eerst met uw arts te bespreken.
- Bespreek met uw arts hoe u uw behandeling moet hervatten wanneer u met de inname van dit middel gestopt bent:
  - gedurende 1 dag of meer tijdens de eerste 14 dagen van de behandeling;
  - gedurende meer dan 7 opeenvolgende dagen tussen dag 15 en dag 28 van de behandeling;
  - gedurende meer dan 14 opeenvolgende dagen na dag 28 van de behandeling.

U moet opnieuw starten met de 'startverpakking'.

Zeposia blijft in uw lichaam aanwezig tot 3 maanden nadat u met het gebruik bent gestopt. Uw aantal witte bloedcellen (aantal lymfocyten) kan tijdens deze periode ook laag blijven en de bijwerkingen die beschreven staan in deze bijsluiter kunnen nog steeds optreden (zie '*Mogelijke bijwerkingen*' in rubriek 4).

Vertel het uw arts onmiddellijk als u denkt dat uw MS verergert nadat u de behandeling met Zeposia heeft stopgezet.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts of apotheker onmiddellijk als u een van de ernstige bijwerkingen opmerkt die hieronder vermeld staan:

- **Vaak:** komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
  - trage hartslag
  - urineweginfectie
  - verhoging van de bloeddruk
- **Soms:** komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
  - allergische reactie – een teken hiervan kan huiduitslag zijn.
- **Zelden:** komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers

- herseninfectie genaamd progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) (zie rubriek 2)

### Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

- **Zeer vaak:** komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
  - infecties van neus of neusgaten, neusholte, mond, keel of het strottenhoofd veroorzaakt door virussen
  - laag aantal lymfocyten. Dit zijn een bepaald type witte bloedcellen.
- **Vaak:** komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers
  - ontsteking van de keel (faryngitis)
  - luchtweginfectie (teken van een longinfectie)
  - herpes zoster (gordelroos)
  - herpes simplex of koortsblazen (orale herpes)
  - hoofdpijn
  - plotselinge daling van de bloeddruk
  - zwelling, met name van de enkels en voeten, door het vasthouden van vocht (perifeer oedeem)
  - verhoogde concentratie leverenzymen in bloedonderzoeken (een teken van leverproblemen) of gele verkleuring van de huid, slijmvliezen of ogen (geelzucht)
  - longafwijkingen die ademnood kunnen veroorzaken
- **Soms:** komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
  - wazig zien (macula-oedeem)

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren beneden 25 °C.
- Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat de verpakking beschadigd is of als het lijkt alsof ermee geknoeid is.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ozanimod.
  - *Zeposia 0,23 mg harde capsules*  
Elke harde capsule bevat 0,23 mg ozanimod (als hydrochloride).
  - *Zeposia 0,46 mg harde capsules*  
Elke harde capsule bevat 0,46 mg ozanimod (als hydrochloride).
  - *Zeposia 0,92 mg harde capsules*



Elke harde capsule bevat 0,92 mg ozanimod (als hydrochloride).

- De andere stoffen in dit middel zijn
  - *Inhoud van de capsule:*  
Microkristallijne cellulose, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, croscarmellose-natrium, magnesiumstearaat.
  - *Omhulsel van de capsule:*
    - Elke capsule van 0,23 mg bevat gelatine, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172).
    - Elke capsule van 0,46 mg bevat gelatine, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172).
    - Elke capsule van 0,92 mg bevat gelatine, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172).
  - *Drukinkt:* zwart ijzeroxide (E172), schellak (E904), propyleenglycol (E1520), geconcentreerde ammoniakoplossing (E527), kaliumhydroxide (E525).

### **Hoe ziet Zeposia eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

- De Zeposia 0,23 mg harde capsule van 14,3 mm heeft een lichtgrijs, opake (niet-doorschijnende) dop en een lichtgrijze, opake romp en is bedrukt met 'OZA' op de dop en '0.23 mg' op de romp in zwarte inkt.
- De Zeposia 0,46 mg harde capsule van 14,3 mm heeft een oranje, opake (niet-doorschijnende) dop en een lichtgrijze, opake romp en is bedrukt met 'OZA' op de dop en '0.46 mg' op de romp in zwarte inkt.
- De Zeposia 0,92 mg harde capsule van 14,3 mm heeft een oranje, opake (niet-doorschijnende) dop en een oranje, opake romp en is bedrukt met 'OZA' op de dop en '0.92 mg' op de romp in zwarte inkt.

### Verpakkingsgrootten

- De startverpakking bestaat uit een mapje met 7 harde capsules: 4 harde capsules van 0,23 mg en 3 harde capsules van 0,46 mg.
- De onderhoudsverpakking bevat 28 harde capsules van 0,92 mg of 98 harde capsules van 0,92 mg.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

### **Andere informatiebronnen**

Meer en bijgewerkte informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar door de QR-code op de buitenverpakking te scannen met een smartphone. Dezelfde informatie is ook beschikbaar via de volgende URL: [www.zeposia-eu-pil.com](http://www.zeposia-eu-pil.com).

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

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