

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Zeposia 0,23 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder ozanimodhydroklorid tilsvarende 0,23 mg ozanimod.

Zeposia 0,46 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder ozanimodhydroklorid tilsvarende 0,46 mg ozanimod.

Zeposia 0,92 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder ozanimodhydroklorid tilsvarende 0,92 mg ozanimod.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Zeposia 0,23 mg harde kapsler

Lysegrå, opak hard kapsel, 14,3 mm, påtrykt "OZA" i svart blekk på hetten og "0.23 mg" på hoveddelen.

Zeposia 0,46 mg harde kapsler

Hard kapsel med lysegrå, opak hoveddel og oransje, opak hette, 14,3 mm, påtrykt "OZA" i svart blekk på hetten og "0.46 mg" på hoveddelen.

Zeposia 0,92 mg harde kapsler

Oransje, opak hard kapsel, 14,3 mm, påtrykt "OZA" i svart blekk på hetten og "0.92 mg" på hoveddelen.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Multipel sklerose

Zeposia er indisert til behandling av voksne pasienter med attackvis multipel sklerose (RRMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske funn eller bildediagnostiske funn.

Ulcerøs kolitt

Zeposia er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (UC) som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller som var intolerante overfor enten konvensjonell terapi eller en biologisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal innledes under tilsyn av en lege med erfaring innen behandling av multipel sklerose (MS) eller ulcerøs kolitt (UC).

Dosering

Den anbefalte dosen er 0,92 mg ozanimod én gang daglig.

Regimet for økning av startdosen av ozanimod fra dag 1 til dag 7 er nødvendig og vist nedenfor i tabell 1. Etter 7 dagers doseøkning er dosen 0,92 mg én gang daglig, fra og med dag 8.

Tabell 1: Doseøkingsregime

Dag 1 – 4	0,23 mg én gang daglig
Dag 5 – 7	0,46 mg én gang daglig
Fra og med dag 8	0,92 mg én gang daglig

Gjenopptatt behandling etter behandlingsavbrudd

Det samme doseøkingsregimet som beskrevet i Tabell 1 anbefales dersom behandlingen avbrytes i:

- 1 dag eller mer i løpet av de første 14 behandlingdagene.
- mer enn 7 påfølgende dager mellom behandlingdag 15 og 28.
- mer enn 14 påfølgende dager etter behandlingdag 28.

Dersom behandlingsavbruddet er kortere enn nevnt ovenfor, skal behandlingen fortsette med neste dose som planlagt.

Spesielle populasjoner

Voksne over 55 år og eldre

Det er begrensede data tilgjengelig for pasienter > 55 år med RRMS og for pasienter ≥ 65 år med UC. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter over 55 år. Det skal utvises forsiktighet hos pasienter over 55 år med MS og hos pasienter over 65 år med UC, på grunn av begrensede tilgjengelige data og faren for økt risiko for bivirkninger i denne populasjonen, særlig ved langtidsbehandling (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B).

Ozanimod er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) skal derfor ikke behandles med ozanimod (se pkt. 4.3 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Zeposia hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Kapslene kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Immunsvikttilstander (se pkt. 4.4).
- Pasienter som de siste 6 månedene har hatt hjerteinfarkt, ustabil angina, slag, transitorisk iskemisk anfall (TIA), dekompensert hjertesvikt som krever sykehusinnleggelse eller hjertesvikt av NYHA (New York Heart Association)-klasse III/IV.
- Pasienter med tidligere eller nåværende andregrads atrioventrikulært (AV)-blokk type II eller tredjegrads AV-blokk eller syk sinus-syndrom, med mindre pasienten har en fungerende pacemaker.
- Aktive alvorlige infeksjoner, aktive kroniske infeksjoner slik som hepatitt og tuberkulose (se pkt. 4.4).
- Aktiv malignitet.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).
- Under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.4 og 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bradyarytmi

Oppstart av behandling med ozanimod

Før oppstart av behandling med ozanimod skal det tas EKG av alle pasienter for å fastslå om det foreligger underliggende hjerteforstyrrelser. Hos pasienter med visse underliggende tilstander anbefales overvåkning etter første dose (se nedenfor).

Oppstart med ozanimod kan gi forbigående nedsatt hjertefrekvens (se pkt. 4.8 og 5.1), og regimet for økning av startdosen for å nå vedlikeholdsdosen (0,92 mg) på dag 8 skal derfor følges (se pkt. 4.2). Etter startdosen med ozanimod 0,23 mg sank hjertefrekvensen etter 4 timer, med størst gjennomsnittlig reduksjon etter 5 timer, og returnerte mot baseline etter 6 timer. Ved videre doseøkning var det ingen klinisk relevante reduksjoner i hjertefrekvens. Hjertefrekvens under 40 slag i minuttet ble ikke observert. Ved behov kan nedsatt hjertefrekvens induisert av ozanimod reverseres med parenterale doser av atropin eller isoprenalin.

Det bør utvises forsiktighet ved oppstart med ozanimod hos pasienter som får behandling med en betablokker eller en kalsiumantagonist (f.eks. diltiazem og verapamil), på grunn av faren for additive hjertefrekvenssenkende effekter. Behandling med betablokkere eller kalsiumantagonister kan startes hos pasienter som får stabile doser av ozanimod.

Samtidig administrasjon av ozanimod til pasienter som står på en betablokker i kombinasjon med en kalsiumantagonist, har ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.5).

Overvåkning etter første dose hos pasienter med visse underliggende hjertetilstander

På grunn av risikoen for forbigående nedsatt hjertefrekvens ved oppstart med ozanimod, anbefales 6 timers overvåkning etter første dose for tegn og symptomer på symptomatisk bradykardi hos pasienter med hvilepuls < 55 slag i minuttet, andregrads [Mobitz type I] AV-blokk eller sykehistorie med hjerteinfarkt eller hjertesvikt (se pkt. 4.3).

Pasienter skal overvåkes med puls- og blodtrykksmåling hver time i denne 6-timersperioden. Det anbefales å ta EKG før og på slutten av denne 6-timersperioden.

Ytterligere overvåkning anbefales hos pasienter som 6 timer etter dosering har:

- hjertefrekvens under 45 slag i minuttet
- en hjertefrekvens som representerer den laveste verdien målt etter dosering, som indikerer at maksimal reduksjon av hjertefrekvens ennå ikke har funnet sted
- tegn på et nytt AV-blokk av andregrad eller høyere på EKG tatt 6 timer etter dosering
- QTc-intervall \geq 500 msek

I disse tilfellene bør det iverksettes relevant behandling, og observasjon bør fortsette til symptomene/funnene har opphørt. Ved behov for medisinsk behandling bør overvåkning fortsette til neste dag, og en 6 timers overvåkningsperiode bør gjentas etter andre dose med ozanimod.

Råd fra kardiolog bør innhentes før oppstart med ozanimod hos følgende pasienter for å bestemme om det er trygt å starte med ozanimod, og for å fastslå best egnet overvåkningsstrategi

- sykehistorie med hjertestans, cerebrovaskulær sykdom, ukontrollert hypertensjon eller alvorlig ubehandlet søvnapné, sykehistorie med tilbakevendende synkope eller symptomatisk bradykardi
- underliggende signifikant QT-forlengelse (QTc over 500 msec) eller annen risiko for QT-forlengelse, og pasienter som står på andre legemidler enn betablokkere og kalsiumantagonister som kan forsterke bradykardi
- pasienter som står på antiarytmika klasse Ia (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol), som har vært forbundet med tilfeller av torsades de pointes hos pasienter med bradykardi. Bruk av ozanimod har ikke blitt undersøkt hos slike pasienter.

Leverfunksjon

Økning i aminotransferaser kan oppstå hos pasienter som får ozanimod (se pkt. 4.8).

Før oppstart av ozanimod skal det foreligge nylig (dvs. siste 6 måneder) utførte målinger av transaminase- og bilirubinnivåer. Ved fravær av kliniske symptomer skal levertransaminase- og bilirubinnivåer måles i behandlingsmåned 1, 3, 6, 9 og 12 og deretter regelmessig. Det bør utføres hyppigere målinger hvis levertransaminasene øker til over 5 ganger øvre normalgrense (ULN). Hvis levertransaminaser over 5 ganger ULN bekreftes, skal behandling med ozanimod avbrytes og først gjenopptas etter at levertransaminaseverdiene er normalisert.

Leverenzymverdier skal måles hos pasienter som får symptomer som indikerer leverdysfunksjon, slik som uforklarlig kvalme, oppkast, abdominalsmerter, fatigue, anoreksi eller gulsott og/eller mørk urin, og ozanimod skal seponeres hvis signifikant leverskade bekreftes. Hvorvidt behandling kan gjenopptas vil avhenge av om det fastslås en annen årsak til leverskade, samt fordelene for pasienten ved å gjenoppta behandling i forhold til risikoen for tilbakefall av leverdysfunksjon.

Pasienter med underliggende leversykdom kan ha økt risiko for å få forhøyede leverenzymmer ved bruk av ozanimod (se pkt. 4.2).

Ozanimod har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig underliggende leverskade (Child-Pugh klasse C) og skal ikke brukes hos disse pasientene (se pkt. 4.3).

Immunosuppressive effekter

Ozanimod har en immunosuppressiv effekt som disponerer pasienter for en risiko for infeksjon, inkludert opportunistiske infeksjoner, og kan øke risikoen for utvikling av malignitet, inkludert i huden. Leger skal overvåke pasientene nøye, spesielt de med samtidige tilstander eller kjente risikofaktorer, slik som tidligere immunosuppressiv behandling. Ved mistanke om slik risiko skal legen vurdere seponering av behandling på individuelt grunnlag (se pkt. 4.3).

Infeksjoner

Ozanimod gir en gjennomsnittlig reduksjon i absolutt antall lymfocytter i perifert blod til ca. 45 % av baselineverdiene, på grunn av en reversibel opphopning av lymfocytter i lymfoide vev. Ozanimod kan derfor øke infeksjonsfaren (se pkt. 4.8).

Før oppstart med ozanimod skal det foreligge nylig (dvs. siste 6 måneder eller etter seponering av tidligere MS- eller UC-behandling) utført fullstendig blodcelletelling (CBC), inkludert lymfocytall. Vurdering av CBC anbefales også regelmessig under behandling. Absolutt lymfocyttall $< 0,2 \times 10^9/l$, hvis bekreftet, skal medføre avbrudd av behandlingen med ozanimod inntil nivået er $> 0,5 \times 10^9/l$. Da kan gjenopptakelse av behandling med ozanimod vurderes.

Oppstart av behandling med ozanimod hos pasienter med en aktiv infeksjon bør utsettes til infeksjonen har opphørt.

Pasienter skal instrueres til å rapportere symptomer på infeksjon til legen sin umiddelbart. Effektive diagnostiske og terapeutiske strategier skal iverksettes hos pasienter som får symptomer på infeksjon

under behandling. Hvis en pasient får en alvorlig infeksjon, skal avbrudd av ozanimodbehandling vurderes.

Eliminasjon av ozanimod etter seponering kan ta inntil 3 måneder, og overvåkning for infeksjoner bør derfor fortsette i denne perioden.

Tidligere og samtidig behandling med antineoplastiske midler, ikke-kortikosteroide immunsuppressiver eller immunmodulerende midler

I kliniske MS- og UC-studier skulle pasienter som fikk ozanimod ikke motta samtidig behandling med antineoplastiske midler, ikke-kortikosteroide immunsuppressiver (f.eks. azatioprin og 6-merkaptopurin ved UC) eller immunmodulerende midler til behandling av MS og UC. Samtidig bruk av ozanimod og en av disse behandlingene forventes å øke risikoen for immunsuppresjon og bør unngås.

I kliniske UC-studier var samtidig bruk av kortikosteroider tillatt, noe som ikke syntes å påvirke sikkerheten eller effekten av ozanimod. Det finnes likevel kun begrensede langtidsdata på samtidig bruk av ozanimod og kortikosteroider. Ved bytte til ozanimod fra immunsuppressive legemidler, skal halveringstiden og virkningsmekanismen vurderes for å unngå en additiv effekt på immunsystemet og samtidig minimere risikoen for sykdomsreakivering.

Behandling med ozanimod kan vanligvis starte umiddelbart etter seponering av interferon (IFN).

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML er en opportunistisk virusinfeksjon i hjernen forårsaket av John Cunningham-virus (JCV) som vanligvis forekommer hos pasienter som er immunsupprimerte, og kan medføre dødsfall eller alvorlig funksjonshemming. PML er rapportert hos pasienter som har fått behandling med S1P-reseptormodulatorer, inkludert ozanimod, og med andre behandlinger mot MS og UC. JCV-infeksjon som medfører PML har vært forbundet med visse risikofaktorer (f.eks. polyterapi med immunsuppressiver, alvorlig immunsupprimerte pasienter). Vanlige symptomer forbundet med PML kan variere, forverres over dager til uker, og omfatter progressiv svakhet på én side av kroppen eller fysisk klossethet, synsforstyrrelser og endringer i tanker, hukommelse og orienteringsevne, som medfører forvirring og personlighetsendringer.

Leger skal være oppmerksomme på kliniske symptomer og MR-funn som kan indikere PML.

MR-funn kan vises før kliniske tegn eller symptomer. Ved mistanke om PML skal behandling med ozanimod utsettes til PML har blitt utelukket. Hvis PML bekreftes, skal behandling med ozanimod seponeres.

Vaksinasjon

Det foreligger ingen kliniske data om effekt og sikkerhet av vaksinasjon hos pasienter som tar ozanimod. Bruk av levende svekkede vaksiner skal unngås under og i 3 måneder etter behandling med ozanimod.

Ved behov for immunisering med levende svekkede vaksiner, skal disse administreres minst 1 måned før oppstart med ozanimod. Det anbefales at pasienter uten dokumentert immunitet mot varicella zoster-virus (VZV) vaksineres mot VZV før oppstart av behandling med ozanimod.

Neoplasmer i huden

Halvparten av neoplasmene rapportert med ozanimod i de kontrollerte fase 3 MS-studiene var av ikke-melanom hudkreft, med basalcellekarsinom som den vanligste neoplasmen i hud og rapportert med lik insidens i gruppene med ozanimod (0,2 %, 3 pasienter) og IFN β -1a (0,1 %, 1 pasient).

Hos pasienter behandlet med ozanimod i kontrollerte kliniske UC-studier hadde én pasient (0,2 %) plateepitelkarsinom i huden i induksjonsperioden, og én pasient (0,4 %) hadde basalcellekraft i vedlikeholdsperioden. Det var ingen tilfeller hos pasienter som fikk placebo.

Pasienter som behandles med ozanimod skal advares mot ubeskyttet eksponering for sollys, siden det er en mulig risiko for malign hudvekst. Disse pasientene skal ikke få samtidig fototerapi med UVB-stråling eller PUVA-fotokjemoterapi.

Makulaødem

Makulaødem med eller uten synlige symptomer er observert med ozanimod (se pkt. 4.8) hos pasienter med underliggende risikofaktorer eller komorbide tilstander.

Pasienter med uveitt i anamnesen eller diabetes mellitus eller underliggende/samtidig retinasykdom har økt risiko for makulaødem (se pkt. 4.8). Det anbefales at pasienter med diabetes mellitus, uveitt eller en sykehistorie med retinasykdom gjennomgår en øyeundersøkelse før behandlingsstart med ozanimod, og går til oppfølgingskontroller under behandlingen.

Pasienter med synlige symptomer på makulaødem skal utredes og, hvis tilstanden bekreftes skal behandling med ozanimod seponeres. Ved avgjørelsen om behandling med ozanimod skal gjenopptas etter bedring av makulaødem, skal det tas hensyn til de mulige fordelene og risikoene for den enkelte pasient.

Posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

PRES er et syndrom som kjennetegnes ved plutselig innsettende sterk hodepine, forvirring, krampeanfall og synstap. Symptomer på PRES er vanligvis reversible, men kan utvikle seg til iskemisk slag eller hjerneblødning. I kontrollerte kliniske MS-studier med ozanimod ble det rapportert ett tilfelle av PRES hos en pasient med Guillain-Barrés syndrom. Ved mistanke om PRES skal behandling med ozanimod seponeres.

Virkning på blodtrykket

I kontrollerte kliniske MS- og UC-studier ble hypertensjon rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med ozanimod enn hos pasienter behandlet med intramuskulært IFN β -1a (MS) eller placebo (UC) og hos pasienter som fikk samtidig behandling med ozanimod og SSRI-er eller SNRI-er (se pkt. 4.8). Blodtrykket skal overvåkes regelmessig under behandling med ozanimod.

Virkning på respirasjonssystemet

Ozanimod skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig respiratorisk sykdom, lungefibrose og kronisk obstruktiv lungesykdom.

Samtidige legemidler

Ved behandling med ozanimod er samtidig bruk av monoaminoksidase (MAO)-hemmere eller CYP2C8-indusere (rifampicin) ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Fertile kvinner

Ozanimod er kontraindisert under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon, på grunn av fosterrisiko. Før oppstart av behandling skal fertile kvinner informeres om denne fosterrisikoen, og det må foreligge en negativ graviditetstest. Fertile kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling og i 3 måneder etter seponering av behandlingen (se pkt. 4.3 og 4.6 og informasjonen i sjekklisten for helsepersonell).

Tilbakefall av MS-sykdomsaktivitet etter seponering av ozanimod

Alvorlig sykdomsforverring, inkludert tilbakefall, har i sjeldne tilfeller blitt rapportert etter seponering av en annen sfgosin 1-fosfat (S1P)-reseptormodulator. Muligheten for alvorlig sykdomsforverring etter seponering av behandling med ozanimod skal tas i betraktning. Etter seponering av ozanimod skal pasienter skal observeres for aktuelle tegn på mulig alvorlig forverring eller tilbakefall av høy sykdomsaktivitet, og nødvendig behandling skal igangsettes ved behov.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkning av brystkreftresistensprotein (BCRP)-hemmere på ozanimod

Samtidig administrering av ozanimod med ciklosporin, en kraftig BCRP-hemmer, hadde ingen effekt på eksponeringen av ozanimod og dets aktive hovedmetabolitter (CC112273 og CC1084037).

Virkning av CYP2C8-hemmere på ozanimod

Samtidig bruk av gemfibrozil (en sterk CYP2C8-hemmer) 600 mg to ganger daglig ved steady state og en enkeltdose av ozanimod 0,46 mg økte eksponeringen (AUC) av de aktive hovedmetabolittene med ca. 47 % til 69 %. Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av ozanimod og sterke CYP2C8-hemmere (f.eks. gemfibrozil, klopidogrel).

Virkning av CYP2C8-indusere på ozanimod

Samtidig bruk av rifampicin (en sterk induser av CYP3A og P-gp, og en moderat induser av CYP2C8) 600 mg én gang daglig ved steady state og en enkeltdose av ozanimod 0,92 mg reduserte eksponeringen (AUC) av de aktive hovedmetabolittene med ca. 60 %. Dette skjedde ved CYP2C8-induksjon, og kan medføre redusert klinisk respons. Samtidig bruk av CYP2C8-indusere (dvs. rifampicin) og ozanimod er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Virkning av monoaminoksidase (MAO)-hemmere på ozanimod

Potensialet for klinisk interaksjon med MAO-hemmere har ikke blitt undersøkt. Samtidig bruk av MAO-B-hemmere kan imidlertid redusere eksponeringen av de aktive hovedmetabolittene og medføre redusert klinisk respons. Samtidig bruk av MAO-hemmere (f.eks. selegilin, fenelzin) og ozanimod er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Virkninger av ozanimod på legemidler som senker hjertefrekvensen eller atrioventrikulær overledning (f.eks. betablokkere og kalsiumantagonister)

Hos friske forsøkspersoner medførte en enkeltdose på 0,23 mg ozanimod gitt sammen med langtidsvirkende propranolol 80 mg én gang daglig ved steady state eller diltiazem 240 mg én gang daglig ved steady state ikke noen ytterligere klinisk relevante endringer i hjertefrekvens og PR-intervall sammenlignet med propranolol eller diltiazem alene. Det skal utvises forsiktighet ved oppstart med ozanimod hos pasienter som får behandling med en betablokker eller en kalsiumantagonist (se pkt. 4.4). Bruk av ozanimod hos pasienter som bruker andre typer legemidler med hjertefrekvenssenkende effekt eller antiarytmika (som har vært forbundet med tilfeller av torsades de pointes hos pasienter med bradykardi), har ikke blitt undersøkt.

Vaksinasjon

Under og inntil 3 måneder etter behandling med ozanimod kan vaksinasjon være mindre effektivt. Bruk av levende svekkede vaksiner kan innebærer en risiko for infeksjoner, og bør derfor unngås under og inntil 3 måneder etter behandling med ozanimod (se pkt. 4.4).

Antineoplastiske midler, immunmodulerende midler eller ikke-kortikosteroide immunsuppressiver

Antineoplastiske midler, immunmodulerende midler eller ikke-kortikosteroide immunsuppressiver skal ikke brukes samtidig på grunn av risiko for additive immunsystemeffekter (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner

Zeposia er kontraindisert hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.3). Før oppstart av behandling hos fertile kvinner skal det derfor foreligge en negativ graviditetstest, og veiledning skal gis om fosterrisikoen. Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling og i 3 måneder etter seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

Spesifikke tiltak finnes også i sjekklisten for helsepersonell. Disse tiltakene skal implementeres før ozanimod forskrives til kvinnelige pasienter og under behandling.

Ved seponering av behandling med ozanimod for planlegging av graviditet skal det tas hensyn til mulig tilbakefall av sykdomsaktivitet (se pkt. 4.4).

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av ozanimod hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet, inkludert fostertap og -avvik, spesielt misdannelser av blodkar, generalisert ødem (anasarka) og feilplasserte testikler og feilstilling av ryggvirvler (se pkt. 5.3). Det er kjent at sfinjosin-1-fosfat er involvert i kardannelse under embryogenese (se pkt. 5.3). Zeposia er derfor kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3). Zeposia skal seponeres 3 måneder før planlegging av graviditet (se pkt. 4.4). Hvis en kvinne blir gravid under behandling, må Zeposia seponeres. Det skal gis medisinsk rådgivning om risikoen for skadelige effekter på fosteret forbundet med behandling, og det skal foretas ultralydundersøkelser.

Amming

Ozanimod/metabolitter skilles ut i melk hos behandlede dyr ved diegiving (se pkt. 5.3). Kvinner som behandles med ozanimod skal ikke amme, på grunn av faren for alvorlige bivirkninger av ozanimod/metabolitter hos spedbarn som ammes.

Fertilitet

Det foreligger ingen informasjon om fertilitet hos mennesker. I dyrestudier ble ingen negative effekter på fertilitet observert (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Zeposia har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene (> 5 %) i kontrollerte perioder av de kliniske studiene på MS og UC hos voksne er nasofaryngitt, økt alaninaminotransferase (ALAT) og økt gamma-glutamyltransferase (GGT).

De vanligste bivirkningene som medførte seponering i de kliniske MS-studiene var relatert til leverenzymøkninger (1,1 %). Leverenzymøkninger som medførte seponering forekom hos 0,4 % av pasientene i de kontrollerte kliniske UC-studiene.

Den samlede sikkerhetsprofilen var lignende for pasienter med multippel sklerose og ulcerøs kolitt.

Bivirkningstabell

Bivirkninger observert hos pasienter behandlet med ozanimod er listet opp nedenfor etter organklassesystem og frekvens for alle bivirkninger. Innenfor hvert organklassesystem og hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$).

Tabell 2: Sammendrag av bivirkninger rapportert i kliniske studier på MS og UC

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Nasofaryngitt
	Vanlige	Faryngitt, viral luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon*, herpes zoster, herpes simplex.
	Sjeldne	Progressiv multifokal leukoencefalopati
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Lymfopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet (inkludert utslett og urtikaria*)
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Makulaødem**
Hjertesykdommer	Vanlige	Bradykardi*
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon*†, ortostatisk hypotensjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Perifert ødem
Undersøkelser	Vanlige	Økt alaninaminotransferase, økt gammaglutamyltransferase, økt bilirubin i blod, unormale lungefunksjonstester***

*Minst én av disse bivirkningene ble rapportert som alvorlig

† Omfatter hypertensjon, essensiell hypertensjon og blodtrykksøkning (se pkt. 4.4).

** For pasienter med underliggende risikofaktorer (se pkt. 4.4)

*** Omfatter redusert lungefunksjonstest, unormal spirometri, redusert forsert vitalkapasitet, redusert diffusjonskapasitet for karbonmonoksid, redusert forsert ekspiratorisk volum

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Forhøyede leverenzymmer

I kliniske MS-studier forekom økning av ALAT til 5 ganger øvre normalgrense (ULN) eller mer hos 1,6 % av pasienter behandlet med ozanimod 0,92 mg og 1,3 % av pasienter behandlet med intramuskulært IFN β -1a. Økning til 3 ganger ULN eller mer forekom hos 5,5 % av pasienter på ozanimod og 3,1 % av pasienter på intramuskulært IFN β -1a. Median tid til økning til 3 ganger ULN var 6 måneder. De fleste (79 %) fortsatte behandling med ozanimod med verdier som returnerte til < 3 ganger ULN innen ca. 2-4 uker. Ozanimod ble seponert ved bekreftet økning til mer enn 5 ganger ULN. Totalt var seponeringsraten som følge av leverenzymøkning 1,1 % hos MS-pasienter på ozanimod 0,92 mg og 0,8 % hos pasienter på intramuskulært IFN beta-1a.

Under induksjonsperioden i kliniske UC-studier forekom økning av ALAT til 5 ganger ULN eller mer hos 0,9 % av pasienter behandlet med ozanimod 0,92 mg og hos 0,5 % av pasienter som fikk placebo. I vedlikeholdsperioden forekom økning hos henholdsvis 0,9 % og ingen pasienter. I induksjonsperioden forekom økning av ALAT til 3 ganger ULN eller mer hos 2,6 % av UC-pasienter behandlet med ozanimod 0,92 mg og hos 0,5 % av pasienter som fikk placebo. I vedlikeholdsperioden forekom økning hos henholdsvis 2,3 % og ingen pasienter. I kontrollerte og ikke-kontrollerte kliniske

UC-studier fortsatte de fleste av pasientene (96 %) med ALAT høyere enn 3 ganger ULN behandling med ozanimod, med verdier som returnerte til mindre enn 3 ganger ULN innen ca. 2 til 4 uker.

I de kontrollerte kliniske UC-studiene var seponeringsraten som følge av leverenzymøkning samlet sett 0,4 % hos pasienter behandlet med ozanimod 0,92 mg og ingen hos pasienter som fikk placebo.

Bradyarytmi

Etter den første dosen med ozanimod 0,23 mg, var den største gjennomsnittlige reduksjonen i sittende/liggende hjertefrekvens fra baseline etter 5 timer på dag 1 (reduksjon på 1,2 slag i minuttet i de kliniske MS-studiene og 0,7 slag i minuttet i de kliniske UC-studiene), og returnerte mot baseline etter 6 timer. Ved videre doseøkning var det ingen klinisk relevante økninger i hjertefrekvens.

I kliniske MS-studier ble bradykardi rapportert hos 0,5 % av pasienter behandlet med ozanimod mot 0 % av pasienter behandlet med intramuskulært IFN β -1a på dagen for behandlingsstart (dag 1). Etter dag 1 var insidensen av bradykardi 0,8 % for gruppen på ozanimod mot 0,7 % for gruppen på intramuskulært IFN β -1a (se pkt. 5.1). Pasienter som fikk bradykardi, var vanligvis asymptomatiske. Hjertefrekvens under 40 slag i minuttet ble ikke observert.

I kliniske MS-studier ble førstegrads atrioventrikulært blokk rapportert hos 0,6 % (5/882) av pasienter behandlet med ozanimod mot 0,2 % (2/885) behandlet med intramuskulært IFN β -1a. Av tilfellene rapportert med ozanimod, ble 0,2 % rapportert på dag 1 og 0,3 % ble rapportert etter dag 1.

Under induksjonsperioden i kliniske UC-studier ble bradykardi rapportert på dagen for behandlingsstart (dag 1) hos 0,2 % av pasientene behandlet med ozanimod og ingen av pasientene behandlet med placebo. Etter dag 1 ble bradykardi rapportert hos 0,2 % av pasienter behandlet med ozanimod. Bradykardi ble ikke rapportert under vedlikeholdsperioden.

Blodtrykksøkning

I kliniske MS-studier fikk pasienter behandlet med ozanimod gjennomsnittlig ca. 1-2 mmHg økning i systolisk trykk i forhold til intramuskulært IFN β -1a, og ca. 1 mmHg økning i diastolisk trykk i forhold til intramuskulært IFN β -1a. Økningen i systolisk trykk ble først påvist ca. 3 måneder etter behandlingsstart og forble deretter stabil gjennom behandlingen.

Hypertensjonsrelaterte hendelser (hypertensjon, essensiell hypertensjon og blodtrykksøkning) ble rapportert som en bivirkning hos 4,5 % av pasienter behandlet med ozanimod 0,92 mg og hos 2,3 % av pasienter behandlet med intramuskulært IFN β -1a.

Under induksjonsperioden i kliniske UC-studier, fikk pasienter behandlet med ozanimod en gjennomsnittlig økning på 1,4 mmHg i systolisk trykk i forhold til placebo (3,7 vs. 2,3 mmHg) og på 1,7 mmHg i diastolisk trykk i forhold til placebo (2,3 vs. 0,6 mmHg). Under vedlikeholdsperioden fikk pasienter behandlet med ozanimod en gjennomsnittlig økning på 3,6 mmHg i systolisk trykk i forhold til placebo (5,1 vs. 1,5 mmHg) og på 1,4 mmHg i diastolisk trykk i forhold til placebo (2,2 vs. 0,8 mmHg).

Hypertensjon ble rapportert som en bivirkning hos 1,2 % av pasientene behandlet med ozanimod 0,92 mg og ikke hos noen av pasientene behandlet med placebo i induksjonsperioden. I vedlikeholdsperioden ble hypertensjon rapportert hos 2,2 % av pasientene i hver behandlingsarm. Hypertensiv krise ble rapportert hos to pasienter som fikk ozanimod, og som ble bedre uten behandlingsavbrudd, og hos én pasient som fikk placebo.

Reduksjon i absolutt antall lymfocytter i blod

I kliniske MS-studier fikk 3,3 % av pasientene, og i kontrollerte kliniske UC-studier 3 % av pasientene, lymfocytall under $0,2 \times 10^9/l$, og verdiene ble vanligvis normalisert til over $0,2 \times 10^9/l$ ved fortsatt behandling med ozanimod.

Infeksjoner

I kliniske MS-studier var total insidens av infeksjoner (35 %) med ozanimod 0,92 mg tilsvarende som med intramuskulært IFN β -1a. Total insidens av alvorlige infeksjoner var tilnærmet lik for ozanimod (1 %) og intramuskulært IFN β -1a. (0,8 %) i kliniske MS-studier.

Under induksjonsperioden i kliniske UC-studier var total insidens av infeksjoner og insidens av alvorlige infeksjoner tilsvarende hos pasienter behandlet med ozanimod eller placebo (henholdsvis 9,9 % vs. 10,7 % og 0,8 % vs. 0,4 %). Under vedlikeholdsperioden var total insidens av infeksjoner hos pasienter behandlet med ozanimod høyere enn hos pasienter behandlet med placebo (23 % vs. 12 %) og insidensen av alvorlige infeksjoner var tilsvarende (0,9 % vs. 1,8 %).

Ozanimod økte risikoen for herpesinfeksjoner, øvre luftveisinfeksjoner og urinveisinfeksjoner.

Herpesinfeksjoner

I kliniske MS-studier ble herpes zoster rapportert som en bivirkning hos 0,6 % av pasienter behandlet med ozanimod 0,92 mg og hos 0,2 % av pasienter behandlet med intramuskulært IFN β -1a.

I induksjonsperioden i kliniske UC-studier ble herpes zoster rapportert hos 0,4 % av pasientene som fikk ozanimod 0,92 mg og ikke hos noen av pasientene som fikk placebo. I vedlikeholdsperioden ble herpes zoster rapportert hos 2,2 % av pasientene som fikk ozanimod 0,92 mg og hos 0,4 % av pasientene som fikk placebo. Ingen var alvorlige eller utbredt.

Respirasjonssystemet

Små doseavhengige reduksjoner i forsert ekspiratorisk volum etter ett sekund (FEV1) og forsert vitalkapasitet (FVC) ble observert ved behandling med ozanimod. I behandlingsmåned 3 og 12 i kliniske MS-studier var median endringer fra baseline i FEV1 (FVC) i gruppen behandlet med ozanimod 0,92 mg henholdsvis - 0,07 l og - 0,1 l (- 0,05 l og - 0,065 l). Endringer fra baseline i IFN β -1a-gruppen var mindre (FEV1: - 0,01 l og - 0,04 l, FVC: 0,00 l og -0,02 l).

Tilsvarende som i de kliniske MS-studiene ble det observert små gjennomsnittlige reduksjoner i lungefunksjonstester med ozanimod sammenlignet med placebo (FEV1 og FVC) i induksjonsperioden i de kliniske UC-studiene. Det var ingen ytterligere reduksjoner ved langvarig behandling med ozanimod i vedlikeholdsperioden, og disse små endringene i lungefunksjonstester var reversible hos pasienter som ble re-randomisert til placebo.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Pasienter med overdose av ozanimod skal overvåkes for tegn og symptomer på bradykardi, noe som kan omfatte overvåkning over natten til neste dag. Regelmessig måling av hjerterefrekvens og blodtrykk er nødvendig, og det bør tas EKG (se pkt. 4.4 og 5.1). Reduksjonen i hjerterefrekvens induisert av ozanimod kan reverseres med parenteralt atropin eller isoprenalin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, selektive immunsuppressiver, ATC-kode: L04AA38

Virkningsmekanisme

Ozanimod er en potent sfingosin-1-fosfat (S1P)-reseptormodulator, som bindes med høy affinitet til sfingosin-1-fosfatreseptorene 1 og 5. Ozanimod har minimal eller ingen aktivitet på S1P₂, S1P₃ og S1P₄. Ozanimod og dets aktive hovedmetabolitter viste tilsvarende aktivitet og selektivitet overfor S1P₁ og S1P₅ *in vitro*. Mekanismen bak ozanimods terapeutiske effekter ved MS og UC er ukjent, men kan omfatte reduksjon av lymfocyttmigrasjon til sentralnervesystemet (CNS) og tarmen.

Den ozanimodinduserte reduksjonen av lymfocytter i den perifere sirkulasjonen har differensielle effekter på subpopulasjoner av leukocytter, med større nedgang hos celler som er involvert i den adaptive immunresponsen. Ozanimod har minimal påvirkning på celler som er involvert i den medfødte immunresponsen, som bidrar til immunovervåkingen.

Hos mennesker metaboliseres ozanimod i høy grad til en rekke sirkulerende aktive metabolitter, inkludert to hovedmetabolitter (se pkt. 5.2). Hos mennesker består ca. 94 % av total eksponering for sirkulerende virkestoff av ozanimod (6 %) og de to hovedmetabolittene CC112273 (73 %) og CC1084037 (15 %) (se pkt. 5.2).

Farmakodynamiske effekter

Reduksjon i lymfocytter i perifert blod

I kliniske MS-studier med aktiv kontroll og placebokontrollerte UC-studier falt gjennomsnittlig lymfocyttall til ca. 45 % av baseline innen 3 måneder (ca. gjennomsnittlig absolutt antall lymfocytter i blod $0,8 \times 10^9/l$) og forble deretter stabilt under behandling med ozanimod. Etter seponering av ozanimod 0,92 mg var median tid til restituering av lymfocytter i perifert blod til normalområdet ca. 30 dager, og ca. 80 % til 90 % av pasientene var restituert til normale verdier innen 3 måneder (se pkt. 4.4 og 4.8).

Reduksjon i fekal kalprotektin (FCP)

Hos pasienter med UC førte behandling med ozanimod til en nedgang i inflammasjonsmarkøren fekal kalprotektin (FCP) under induksjonsperioden, som så ble opprettholdt gjennom vedlikeholdsperioden.

Hjertefrekvens og hjerterytme

Ozanimod kan gi en forbigående reduksjon i hjertefrekvens ved oppstart av dosering (se pkt. 4.4 og 4.8). Denne negative kronotrope effekten er mekanistisk relatert til aktivering av G-proteinkoblede innoverrettede kaliumkanaler (*G-protein-coupled inwardly rectifying potassium channels* - GIRK-kanaler) via stimulering av S1P₁-reseptoren forårsaket av ozanimod og dets aktive metabolitter. Dette medfører cellulær hyperpolarisering og redusert eksitabilitet med en maksimal effekt på hjertefrekvensen innen 5 timer etter dosering. Som følge av funksjonell antagonisme overfor S1P-reseptorer, vil en doseøkingsplan med 0,23 mg ozanimod etterfulgt av 0,46 mg og 0,92 mg gradvis desensibilisere GIRK-kanaler inntil vedlikeholdsdosen nås. Ved fortsatt administrasjon av ozanimod etter doseøkingsperioden, returnerer hjertefrekvensen til baseline.

Potensial for QT-forlengelse

I en randomisert omfattende QT-studie med positiv kontroll og placebokontroll med 14 dagers doseøkingsregime med 0,23 mg daglig i 4 dager, 0,46 mg daglig i 3 dager, 0,92 mg daglig i 3 dager og 1,84 mg daglig i 4 dager hos friske forsøkspersoner, ble ingen tegn til QTc-forlengelse observert, bekreftet ved øvre grense for 95 % ensidig konfidensintervall (KI) under 10 ms. Konsentrasjon-QTc-analyse for ozanimod og de aktive hovedmetabolittene CC112273 og CC1084037, med bruk av data fra en annen fase I-studie, viste øvre grense for 95 % KI for modellavledet QTc (korrigert for placebo og baseline) under 10 ms ved maksimale konsentrasjoner oppnådd med ozanimoddoser $\geq 0,92$ mg én gang daglig.

Klinisk effekt og sikkerhet

Multipel sklerose

Ozanimod ble evaluert i to randomiserte, dobbeltblindede, dobbel-dummy, kliniske parallellgruppestudier med aktiv kontroll med likt design og like endepunkter, hos pasienter med

attakkvis MS (RRMS). Studie 1 – SUNBEAM var en ettårig studie med pasienter som fortsatte med tildelt behandling utover 12 måneder, til siste inkluderte pasient hadde fullført studien. Studie 2 - RADIANCE var en 2-årig studie.

Dosen av ozanimod var 0,92 mg og 0,46 mg gitt oralt én gang daglig, med en startdose på 0,23 mg på dag 1-4, etterfulgt av en økning til 0,46 mg på dag 5-7 og etterfulgt av den tildelte dosen fra og med dag 8. Dosen av IFN β -1a, den aktive komparatoren, var 30 mikrog gitt intramuskulært én gang i uken. Begge studier inkluderte pasienter med aktiv sykdom definert som minst ett tilbakefall det siste året, eller ett tilbakefall siste to år og funn av minst én gadoliniumforsterket (GdE) lesjon det siste året samt en EDSS (Expanded Disability Status Scale)-skår fra 0 til 5,0.

Nevrologiske undersøkelser ble foretatt ved baseline, hver 3. måned og ved tidspunkt for mistanke om tilbakefall. MR ble tatt ved baseline (studie 1 og 2), etter 6 måneder (SUNBEAM), 1 år (studie 1 og 2) og 2 år (RADIANCE).

Det primære resultatet i både SUNBEAM og RADIANCE var årlig tilbakefallsrate i løpet av behandlingsperioden (minst 12 måneder) for SUNBEAM og 24 måneder for RADIANCE. De viktigste sekundære resultatmålene omfattet 1) antall nye eller voksende T2-hyperintense MR-lesjoner over 12 og 24 måneder, 2) antall T1-GdE MR-lesjoner etter 12 og 24 måneder og 3) tid til bekreftet progresjon av funksjonshemming, definert som minst ett poengs økning fra baseline EDSS som vedvarte i 12 uker. Bekreftet progresjon av funksjonshemming ble evaluert prospektivt i en samlet analyse av studie 1 og 2.

I SUNBEAM ble 1346 pasienter randomisert til behandling med ozanimod 0,92 mg (n = 447), ozanimod 0,46 mg (n = 451) eller intramuskulært IFN β -1a (n = 448). Av pasientene var det 94 % behandlet med ozanimod 0,92 mg, 94 % behandlet med ozanimod 0,46 mg og 92 % behandlet med intramuskulært IFN β -1a som fullførte studien. I RADIANCE ble 1313 pasienter randomisert til å få ozanimod 0,92 mg (n = 433), ozanimod 0,46 mg (n = 439) eller intramuskulært IFN β -1a (n = 441). Av pasientene var det 90 % behandlet med ozanimod 0,92 mg, 85 % behandlet med ozanimod 0,46 mg og 85 % behandlet med intramuskulært IFN β -1a som fullførte studien. Pasienter inkludert i de to studiene hadde en gjennomsnittsalder på 35,5 år (område 18-55 år), 67 % var kvinner, gjennomsnittlig tid siden første MS-symptomer var 6,7 år. Median EDSS-skår ved baseline var 2,5. Ca. en tredjedel av pasientene hadde fått en sykdomsmodifiserende behandling (DMT), hovedsakelig interferon eller glatirameracetat. Ved baseline var gjennomsnittlig antall tilbakefall det siste året 1,3, og 45 % av pasientene hadde én eller flere T1-Gd-forsterkede lesjoner (gjennomsnitt 1,7).

Resultatene for SUNBEAM og RADIANCE er vist i Tabell 3. Effekt er påvist for ozanimod 0,92 mg med en doseeffekt observert for studieendepunkter vist i tabell 3. Påvisning av effekt for 0,46 mg var mindre robust siden denne dosen ikke viste signifikant effekt for det primære endepunktet i RADIANCE basert på den foretrukne negative binomiale modellstrategien.

Tabell 3: Viktige kliniske- og MR-endepunkter hos RMS-pasienter fra studie 1 - SUNBEAM og studie 2 - RADIANCE

Endepunkter	SUNBEAM (≥ 1 år)*		RADIANCE (2 år)	
	Ozanimod 0,92 mg (n = 447) %	IFN β -1a intramuskulært 30 mikrog (n = 448) %	Ozanimod 0,92 mg (n = 433) %	IFN β -1a intramuskulært 30 mikrog (n = 441) %
Kliniske endepunkter				
Årlig tilbakefallsrate (primært endepunkt)	0,181	0,350	0,172	0,276
Relativ reduksjon	48 % (p < 0,0001)		38 % (p < 0,0001)	
Andel uten tilbakefall**	78 % (p = 0,0002) ^l	66 %	76 % (p = 0,0012) ^l	64 %
Andel med 3 måneders bekreftet progresjon av funksjonshemming (CDP) ^{†2}	7,6 % ozanimod mot 7,8 % IFN β -1a intramuskulært 0,95 (0,679, 1,330)			

Endepunkter	SUNBEAM (≥ 1 år)*		RADIANCE (2 år)	
	Ozanimod 0,92 mg (n = 447) %	IFN β-1a intramuskulært 30 mikrog (n = 448) %	Ozanimod 0,92 mg (n = 433) %	IFN β-1a intramuskulært 30 mikrog (n = 441) %
Risikoforhold (95 % KI)	5,8 % ozanimod mot 4,0 % IFN β-1a intramuskulært			
Andel med 6 måneders CDP† ^{2#}	1,413 (0,922, 2,165)			
Risikoforhold (95 % KI)				
MR-endepunkter				
Gjennomsnittlig antall nye eller voksende T2- hyperintense lesjoner per MR ³	1,465	2,836	1,835	3,183
Relativ reduksjon	48 % (p < 0,0001)		42 % (p < 0,0001)	
Gjennomsnittlig antall T1-Gd-forsterkede lesjoner ⁴	0,160	0,433	0,176	0,373
Relativ reduksjon	63 % (p < 0,0001)		53 % (p = 0,0006)	

* Gjennomsnittlig varighet var 13,6 måneder

** Nominell p-verdi for endepunkter ikke inkludert i hierarkisk testing og ikke justert for multiplisitet

† Progresjon av funksjonshemming definert som ett poengs økning i EDSS bekreftet etter 3 måneder eller 6 måneder

I en post-hoc-analyse av 6 måneders CDP som inkluderte data fra den åpne forlengelsen (studie 3), ble risikoforholdet (95 % KI) funnet å være 1,040 (0,730, 1,482).

¹ Log-rank test

² Prospektivt planlagt samlet analyse av studie 1 og 2

³ Over 12 måneder for studie 1 og over 24 måneder for studie 2

⁴ Etter 12 måneder for studie 1 og etter 24 måneder for studie 2

I SUNBEAM og RADIANCE førte behandling med ozanimod 0,92 mg til reduksjoner i gjennomsnittlig prosentvis endring fra baseline i normalisert hjernevolum sammenlignet med intramuskulært IFN beta-1a (henholdsvis -0,41 % mot -0,61 % og -0,71 % mot -0,94 %, nominell p-verdi < 0,0001 for begge studier).

Studiene inkluderte DMT-naive og tidligere behandlede pasienter med aktiv sykdom, definert ved kliniske funn eller bildediagnostiske funn. Post-hoc-analyser av pasientpopulasjoner med ulike baselinenivåer av sykdomsaktivitet, inkludert aktiv og svært aktiv sykdom, viste at effekten av ozanimod på kliniske- og bilde-endepunkter var tilsvarende som i den generelle populasjonen.

Langtidsdata

Pasienter som fullførte fase 3-studiene SUNBEAM og RADIANCE kunne gå inn i en åpen forlengelsesstudie (studie 3 - DAYBREAK). Blant de 751 pasientene først randomisert til ozanimod 0,92 mg og behandlet i opptil 3 år, var (justert) årlig tilbakefallsrate 0,124 etter andre behandlingsår.

Ulcerøs kolitt

Effekt og sikkerhet av ozanimod ble evaluert i to multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte kliniske studier [TRUENORTH-I (induksjonsperiode) og TRUENORTH-M (vedlikeholdsperiode)] hos voksne pasienter under 75 år, med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt. TRUENORTH-I inkluderte pasienter som ble randomisert 2:1 til ozanimod 0,92 mg eller placebo. Den 10 uker lange induksjonsperioden (TRUENORTH-I) ble etterfulgt av en 42 uker lang vedlikeholdsperiode etter ny randomisering (TRUENORTH-M) med totalt 52 ukers behandling. Ozanimod ble administrert som monoterapi (dvs. uten samtidig bruk av biologiske legemidler og ikke-kortikosteroide immunsuppressiver) ved UC.

Studien inkluderte pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt definert ved baseline (uke 0) som en Mayo-skår på 6 til 12, inkludert en Mayo endoskopi subskår på ≥ 2 .

TRUENORTH-I (induksjonsstudie)

I TRUENORTH-I ble pasienter randomisert til enten ozanimod 0,92 mg gitt oralt én gang daglig (n=429) eller placebo (n=216), ved å begynne med dosetitrering (se pkt. 4.2). Pasientene fikk samtidig behandling med aminosalisylater (f.eks. mesalazin 71 %, sulfasalazin 13 %) og/eller orale kortikosteroider (33 %) i stabil dose før og under induksjonsperioden.

Det var 30 % av pasientene som hadde utilstrekkelig respons, tap av respons eller som var intolerante overfor TNF-blokkere. Av disse pasientene tidligere behandlet med biologiske legemidler, fikk 63 % minst to eller flere biologiske legemidler inkludert TNF-blokkere; 36 % responderte aldri på minst én TNF-blokker og 65 % hadde responstap på en TNF-blokker; 47 % fikk en integrin reseptorblokker (f.eks. vedolizumab). Det var 41 % av pasientene som mislyktes og/eller var intolerante overfor immunmodulatorer. Pasientene hadde en median Mayo-skår ved baseline på 9, med 65 % av pasientene mindre eller lik 9 og 35 % av pasientene over 9.

Det primære endepunktet var klinisk remisjon ved uke 10, og de viktigste sekundære endepunktene ved uke 10 var klinisk respons, endoskopisk forbedring og slimhinnetilheling.

En signifikant større andel av pasienter behandlet med ozanimod oppnådde klinisk remisjon, klinisk respons, endoskopisk forbedring og slimhinnetilheling sammenlignet med placebo ved uke 10 som vist i tabell 4.

Tabell 4: Andel pasienter som oppfylte effektendepunktene i induksjonsperioden fra TRUENORTH-I (ved uke 10)

	Ozanimod 0,92 mg (N=429)		Placebo (N=216)		Behandlings- forskjell % ^a (95 % KI)
	n	%	n	%	
Klinisk remisjon^b	79	18 %	13	6 %	12 % (7,5, 17,2)^f
Uten tidligere eksponering for TNF-blokker	66/299	22 %	10/151	7 %	
Tidligere eksponering for TNF-blokker	13/130	10 %	3/65	5 %	
Klinisk respons^c	205	48 %	56	26 %	22 % (14,4, 29,3)^f
Uten tidligere eksponering for TNF-blokker	157/299	53 %	44/151	29 %	
Tidligere eksponering for TNF-blokker	48/130	37 %	12/65	19 %	
Endoskopisk forbedring^d	117	27 %	25	12 %	16 % (9,7, 21,7)^f
Uten tidligere eksponering for TNF-blokker	97/299	32 %	18/151	12 %	
Tidligere eksponering for TNF-blokker	20/130	15 %	7/65	11 %	
Slimhinnetilheling^e	54	13 %	8	4 %	9 % (4,9, 12,9)^g
Uten tidligere eksponering for TNF-blokker	47/299	16 %	6/151	4 %	
Tidligere eksponering for TNF-blokker	7/130	5 %	2/65	3 %	

KI = konfidensintervall, TNF = tumornekrosefaktor.

^a Behandlingsforskjell (justert for stratifiseringsfaktorer for tidligere eksponering for TNF-blokker og bruk av kortikosteroider ved baseline).

^b Klinisk remisjon er definert som: RBS = 0, SFS ≤ 1 (og en nedgang på ≥ 1 poeng fra SFS ved baseline), og endoskopi subskår på ≤ 1 poeng uten skjørhet.

^c Klinisk respons er definert som en reduksjon fra baseline i 9-poengs Mayo-skår på ≥ 2 poeng og ≥ 35 %, og en reduksjon fra baseline i RBS på ≥ 1 poeng eller en absolutt RBS på ≤ 1 poeng.

^d Endoskopisk forbedring er definert som en endoskopisk Mayo-skår på ≤ 1 uten skjørhet.

^e Slimhinnetilheling definert som både endoskopisk Mayo-skår på ≤ 1 poeng uten skjørhet og histologisk remisjon (Geboes-skår < 2,0, som indikerer at det er ingen neutrofiler i epitelkryptene eller lamina propria, ingen økning i eosinofiler og ingen kryptdestruksjon, erosjoner, sårdannelser eller granulasjonsvev).

^f p<0,0001.

^g p<0,001.

Subskår for rektal blødning (RBS) og avføringshyppighet (SFS)

Nedgang i subskår for rektal blødning og avføringshyppighet ble observert så tidlig som i uke 2 hos pasienter behandlet med ozanimod (dvs. 1 uke etter fullføring av den nødvendige 7-dagers dosetitreringen). En nominell signifikant større andel av forsøkspersonene oppnådde symptomatisk remisjon, definert som RBS = 0 og SFS ≤ 1 og en reduksjon fra baseline på ≥ 1, med ozanimod 0,92 mg enn med placebo i uke 5 (27 % vs. 15 %) og i uke 10 av induksjonsperioden (37,5 % vs. 18,5 %).

Pasienter som hadde en reduksjon i SFS og/eller RBS på minst 1 poeng fra baseline, men som ikke oppnådde klinisk respons eller klinisk remisjon i uke 10 av TRUENORTH-I, hadde en økt forekomst av symptomatisk remisjon etter ytterligere 5 uker med ozanimodbehandling, 21 % (26/126). Forekomsten av symptomatisk remisjon hos disse pasientene fortsatte å øke gjennom ytterligere 46 uker med behandling, 50 % (41/82).

TRUENORTH-M (vedlikeholdsstudie)

For å bli randomisert til behandling i vedlikeholdsstudien (TRUENORTH-M) måtte pasientene ha fått ozanimod 0,92 mg og være i klinisk respons i uke 10 av induksjonsperioden.

Pasientene kunne enten komme fra TRUENORTH-I eller fra en gruppe som åpent fikk ozanimod 0,92 mg. Pasientene ble (re)-randomisert etter et dobbeltblindt mønster (1:1) til å få enten ozanimod 0,92 mg (n=230) eller placebo (n=227) i 42 uker. Total studievarighet var 52 uker, inkludert både induksjons- og vedlikeholdsperioder. Effektmålinger ble gjort ved uke 52. Samtidig behandling med aminosalisylater måtte holdes stabilt gjennom uke 52. Pasienter som fikk samtidig behandling med kortikosteroider måtte redusere dosen når de gikk inn i vedlikeholdsperioden.

Da de gikk inn i studien var 35 % av pasientene i klinisk remisjon, 29 % av pasientene fikk kortikosteroider og 31 % av pasientene var tidligere behandlet med TNF-blokkere.

Som vist i tabell 5 var primærendepunktet andelen pasienter som var i klinisk remisjon i uke 52. Viktige sekundære endepunkter ved uke 52 var andelen pasienter med klinisk respons, endoskopisk forbedring, vedvarende klinisk remisjon i uke 52 i undergruppen av pasienter som var i remisjon ved uke 10, kortikosteroidfri klinisk remisjon, slimhinnetilheling og varig klinisk remisjon.

Tabell 5: Andel pasienter som oppfylte effektendepunktene i vedlikeholdsperioden i TRUENORTH-M (ved uke 52)

	Ozanimod 0,92 mg (N=230)		Placebo (N=227)		Behandlings- forskjell % ^a (95 % KI)
	n	%	n	%	
Klinisk remisjon^b	85	37 %	42	19 %	19 % (10,8, 26,4)ⁱ
Uten tidligere eksponering for TNF-blokker	63/154	41 %	35/158	22 %	
Tidligere eksponering for TNF-blokker	22/76	29 %	7/69	10 %	
Klinisk respons^c	138	60 %	93	41 %	19 % (10,4, 28,0)ⁱ
Uten tidligere eksponering for TNF-blokker	96/154	62 %	76/158	48 %	

	Ozanimod 0,92 mg (N=230)		Placebo (N=227)		Behandlings- forskjell %^a (95 % KI)
	n	%	n	%	
Tidligere eksponering for TNF-blokker	42/76	55 %	17/69	25 %	
Endoskopisk forbedring^d	105	46 %	60	26 %	19 % (11,0, 27,7)^j
Uten tidligere eksponering for TNF-blokker	77/154	50 %	48/158	30 %	
Tidligere eksponering for TNF-blokker	28/76	37 %	12/69	17 %	
Opprettholdelse av klinisk remisjon i uke 52 i undergruppen av pasienter som var i remisjon i uke 10^e	41/79	52 %	22/75	29 %	24 % (9,1, 38,6)^k
Uten tidligere eksponering for TNF-blokker	37/64	58 %	19/58	33 %	
Tidligere eksponering for TNF-blokker	4/15	27 %	3/17	18 %	
Kortikosteroidfri klinisk remisjon^f	73	32 %	38	17 %	15 % (7,8, 22,6)^j
Uten tidligere eksponering for TNF-blokker	55/154	36 %	31/158	20 %	
Tidligere eksponering for TNF-blokker	18/76	24 %	7/69	10 %	
Slimhinnetilheling^g	68	30 %	32	14 %	16 % (8,2, 22,9)^j
Uten tidligere eksponering for TNF-blokker	51/154	33 %	28/158	18 %	
Tidligere eksponering for TNF-blokker	17/76	22 %	4/69	6 %	
Varig klinisk remisjon^h	41	18 %	22	10 %	8 % (2,8, 13,6)^l
Uten tidligere eksponering for TNF-blokker	37/154	24 %	19/158	12 %	
Tidligere eksponering for TNF-blokker	4/76	5 %	3/69	4 %	

KI = konfidensintervall, TNF = tumornekrosefaktor.

^a Behandlingsforskjell (justert for stratifiseringsfaktorer for klinisk remisjon og samtidig bruk av kortikosteroider i uke 10).

^b Klinisk remisjon er definert som: RBS = 0 poeng og SFS ≤ 1 poeng (og en nedgang på ≥ 1 poeng fra baseline SFS) og endoskopi subskår på ≤ 1 poeng uten skjørhet.

^c Klinisk respons er definert som en reduksjon fra baseline i 9-poengs Mayo-skår på ≥ 2 poeng og ≥ 35 %, og en reduksjon fra baseline i RBS på ≥ 1 poeng eller en absolutt RBS på ≤ 1 poeng.

^d Endoskopisk forbedring er definert som en endoskopisk subskår på ≤ 1 poeng uten skjørhet.

^e Opprettholdelse av remisjon er definert som klinisk remisjon i uke 52 i undergruppen av pasienter med klinisk remisjon i uke 10.

^f Kortikosteroidfri remisjon er definert som klinisk remisjon i uke 52 etter å ha vært tatt av kortikosteroider i ≥ 12 uker.

^g Slimhinnetilheling er definert som både endoskopisk Mayo-skår ≤ 1 uten skjørhet og histologisk remisjon (Geboes-skår < 2,0, som indikerer at det er ingen neutrofiler i epitelkryptene eller lamina propria, ingen økning i eosinofiler og ingen kryptdestruksjon, erosjoner, sårddannelser eller granulasjonsvev).

^h Varig klinisk remisjon er definert som klinisk remisjon i uke 10 og i uke 52 hos alle personer som gikk inn i vedlikeholdsperioden.

ⁱ p<0,0001

^j p<0,001

^k p=0,0025

^l p=0,0030

Steroidfri slimhinnetilheling og steroidfri (2-komponent) symptomatisk remisjon

En signifikant større andel av pasienter behandlet kontinuerlig med ozanimod 0,92 mg vs. pasienter re-randomisert til placebo oppnådde kortikosteroidfri (minst 12 uker) symptomatisk remisjon (42,2 % ozanimod vs. 30,4 % placebo) og kortikosteroidfri (minst 12 uker) endoskopisk forbedring (40,0 % ozanimod vs. 23,3 % placebo) i uke 52.

Histologisk remisjon i uke 10 og 52

Histologisk remisjon (definert som Geboes-skår < 2,0 poeng), ble målt i uke 10 i TRUENORTH-I og i uke 52 i TRUENORTH-M. En betydelig større andel pasienter behandlet med ozanimod 0,92 mg oppnådde histologisk remisjon ved uke 10 (18 %) sammelignet med pasienter behandlet med placebo (7 %). Opprettholdelsen av denne effekten ble observert ved uke 52 hos en signifikant større andel pasienter med histologisk remisjon blant pasienter behandlet med ozanimod 0,92 mg (34 %) sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (16 %).

Langtidsdata

Pasienter som ikke oppnådde klinisk respons på slutten av induksjonsperioden, som tapte respons i vedlikeholdsperioden eller som fullførte TRUENORTH-studien var kvalifisert til å inngå i en åpen forlengelsesstudie (OLE), og fikk ozanimod 0,92 mg. Blant pasientene som inngikk i OLE-studien, ble klinisk remisjon, klinisk respons, endoskopisk forbedring og symptomatisk remisjon stort sett vedlikeholdt til og med uke 142. Ingen nye bekymringer knyttet til sikkerhet ble identifisert i denne studieforlengelsen hos pasienter med ulcerøs kolitt (med en gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 22 måneder).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ozanimod i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved MS og UC (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos mennesker metaboliseres ozanimod i høy grad til en rekke sirkulerende aktive metabolitter, inkludert to aktive hovedmetabolitter, CC112273 og CC1084037, med tilsvarende aktivitet og selektivitet for S1P₁ og S1P₅ som modersubstansen. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og areal under kurven (AUC) for ozanimod, CC112273 og CC1084037 økte proporsjonalt i doseområdet 0,46 mg til 0,92 mg ozanimod (0,5 til 1 ganger anbefalt dose). Etter gjentatt dosering består ca. 94 % av totalt sirkulerende virkestoff av ozanimod (6 %), CC112273 (73 %) og CC1084037 (15 %). Ved en dose på 0,92 mg oralt én gang daglig ved RRMS var geometrisk gjennomsnitt [variasjonskoeffisient (CV %)] for C_{max} og AUC_{0-24h} ved steady state henholdsvis 231,6 pg/ml (37,2 %) og 4223 pg*t/ml (37,7 %) for ozanimod og henholdsvis 6378 pg/ml (48,4 %) og 132 861 pg*t/ml (45,6 %) for CC112273. C_{max} og AUC_{0-24h} for CC1084037 er ca. 20 % av verdiene for CC112273. Faktorer som påvirker CC112273 påvirker også CC1084037 da de er interkonverterende metabolitter. Populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerte at det ikke var noen betydningsfulle forskjeller i disse farmakokinetiske parametrene hos pasienter med attakkvis MS eller UC.

Absorpsjon

T_{max} for ozanimod er ca. 6–8 timer. T_{max} for CC112273 er ca. 10 timer.

Administrasjon av ozanimod sammen med et fettrikt, kaloririkt måltid påvirker ikke eksponering (C_{max} og AUC) for ozanimod. Ozanimod kan derfor tas til eller utenom måltider.

Distribusjon

Gjennomsnittlig (CV %) tilsynelatende distribusjonsvolum av ozanimod (V_z/F) var 5590 liter (27 %), noe som indikerer omfattende vevs-distribusjon. Bindingen av ozanimod til humane plasmaproteiner er ca. 98,2 %. Bindingen av CC112273 og CC1084037 til humane plasmaproteiner er henholdsvis ca. 99,8 % og 99,3 %.

Biotransformasjon

Ozanimod metaboliseres i høy grad via flere biotransformasjonsveier, inkludert aldehyddehydrogenase og alkoholdehydrogenase (ALDH/ADH), cytokrom P450 (CYP)-isoenzymene

3A4 og 1A1 og tarmens mikroflora, men ingen av de enkelte enzymsystemene dominerer samlet metabolisme. Etter gjentatt dosering er AUC for de to aktive hovedmetabolittene, CC112273 og CC1084037, henholdsvis 13 ganger og 2,5 ganger høyere enn AUC for ozanimod. *In vitro*-studier indikerte at monoaminoksidase B (MAO-B) er ansvarlig for dannelse av CC112273 (via en aktiv intermediær mindre metabolitt RP101075), mens CYP2C8 og oksidoreduktaser er involvert ved metabolisme av CC112273. CC1084037 dannes direkte fra CC112273 og gjennomgår reversibel metabolisme til CC112273. Interkonverteringen mellom disse to aktive metabolittene medieres av karbonylreduktaser (CBR), aldo-ketoreduktase (AKR) 1C1/1C2 og/eller 3 β - og 11 β -hydroksysteroiddehydrogenase (HSD).

Eliminasjon

Gjennomsnittlig (CV %) tilsynelatende oral clearance av ozanimod var ca. 192 l/t (37 %). Gjennomsnittlig (CV %) halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) for ozanimod var ca. 21 timer (15 %). Steady state for ozanimod ble nådd innen 7 dager, med anslått akkumuleringsforhold etter gjentatt oral administrasjon av 0,92 mg én gang daglig på ca. 2. Modellbasert gjennomsnittlig (CV %) effektiv halveringstid ($t_{1/2}$) for CC112273 var ca. 11 dager (104 %) hos RMS-pasienter, med gjennomsnittlig (CV %) tid til steady state på ca. 45 dager (45 %) og akkumuleringsforhold på ca. 16 (101 %), noe som indikerer dominans av CC112273 over ozanimod. Plasmanivået av CC112273 og dens direkte interkonverterende metabolitt CC1084037, sank parallelt i terminalfasen med lik $t_{1/2}$ for de to metabolittene. Oppnåelse av steady state og akkumuleringsforhold for CC1084037 forventes å være tilsvarende som for CC112273. Etter en oral enkeltdose på 0,92 mg [¹⁴C]-ozanimod ble ca. 26 % og 37 % av radioaktiviteten gjenfunnet i henholdsvis urin og feces, hovedsakelig bestående av inaktive metabolitter. Konsentrasjonen av ozanimod, CC112273 og CC1084037 i urin var ubetydelig, noe som indikerer at nyreclearance ikke er en viktig eliminasjonsvei for ozanimod, CC112273 og CC1084037.

Farmakokinetikk i spesifikke pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

I en dedikert studie av nedsatt nyrefunksjon, etter en oral enkeltdose på 0,23 mg ozanimod, var eksponeringen (AUC_{last}) av ozanimod og CC112273 henholdsvis ca. 27 % høyere og 23 % lavere hos pasienter med terminal nyresvikt (n = 8) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (n = 8). Basert på denne studien hadde nedsatt nyrefunksjon ingen klinisk viktige effekter på farmakokinetikken til ozanimod eller CC112273. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

I en dedikert studie av nedsatt leverfunksjon, etter en oral enkeltdose på 0,23 mg ozanimod, var eksponeringen (AUC_{last}) av ozanimod og CC112273 henholdsvis ca. 11 % lavere og 31 % lavere hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A, n = 8) sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (n = 7). Eksponeringen (AUC_{last}) av ozanimod og CC112273 var henholdsvis ca. 27 % høyere og 33 % lavere hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B, n = 8) sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (n = 8). Disse forskjellene ble ikke ansett som klinisk relevante. Farmakokinetikken til ozanimod ble ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B). Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er kontraindisert (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3).

Eldre

Populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at eksponering av CC112273 ved steady state (AUC) hos pasienter over 65 år var ca. 3-4 % større enn hos pasienter i alderen 45-65 år og 27 % større enn hos voksne pasienter under 45 år. Det er ingen betydningsfull forskjell i farmakokinetikken hos eldre pasienter.

Pediatrik populasjon

Det foreligger ingen data på administrasjon av ozanimod til barn eller ungdommer (< 18 år).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetstester ved gjentatt dosering hos mus (opptil 4 uker), rotter (opptil 26 uker) og aper (opptil 39 uker) ga ozanimod tydelig effekt på lymfesystemet (lymfopeni, lymfoatrofi og redusert antistoffrespons) og økt lungevekt og insidens av mononukleære alveolære infiltrater, som samsvarer med dets primære aktivitet overfor S1P₁-reseptorer (se pkt. 5.1). Ved høyeste nivå uten observerte bivirkninger i studiene av kronisk toksisitet var systemisk eksponering for de uproporsjonale, aktive og vedvarende humane hovedmetabolittene CC112273 og CC1084037 (se pkt. 5.2), samt for total mengde virkestoff (ozanimod i kombinasjon med nevnte metabolitter), lavere enn det som forventes hos pasienter ved maksimal human dose på 0,92 mg ozanimod.

Gentoksisitet og karsinogenitet

Ozanimod og dets aktive hovedmetabolitter viste ikke gentoksisitet *in vitro* og *in vivo*.

Ozanimod ble evaluert for karsinogenitet i 6 måneders Tg.rasH2-bioassay i mus og toårig bioassay i rotter. I toårig bioassay i rotter forelå det ingen behandlingsrelaterte svulster ved noen ozanimoddose. Eksponeringen for metabolitter ved høyeste dose testet var imidlertid 62 % av human eksponering for CC112273 og 18 % av human eksponering for CC1084037 ved den maksimale kliniske dosen på 0,92 mg ozanimod.

I den 6 måneders Tg.rasH2-musestudien økte hemangiosarkomer på en statistisk signifikant og doserelatert måte. Insidensen av hemangiosarkom var statistisk signifikant økt hos hanner ved den lave dosen (8 mg/kg/døgn) og hos både hanner og hunner ved middels og høyt dosenivå (25 mg/kg/døgn og 80 mg/kg/døgn) sammenlignet med samtidige kontroller. I motsetning til hos rotter og mennesker medfører S1P₁-reseptoragonisme hos mus vedvarende produksjon av placentavekstfaktor 2 (PLGF2) og påfølgende vedvarende vaskulær endotelcellemitose, som eventuelt kan gi de artsspesifikke hemangiosarkomene som ses med S1P₁-agonister. S1P₁-reseptoragonisme relatert til hemangiosarkomer hos mus kan derfor være artsspesifikk og ikke prediktiv for en risiko hos mennesker.

Det forelå ingen andre behandlingsrelaterte svulster ved noen dose i Tg.rasH2-musestudien. Ved den laveste dosen som ble testet var eksponeringen hos Tg.rasH2-mus for de to uproporsjonale, aktive humane hovedmetabolittene for CC112273 og CC1084037 henholdsvis 2,95 ganger og 1,4 ganger human eksponering ved den maksimale kliniske dosen på 0,92 mg ozanimod.

Reproduksjonstoksicitet

Ozanimod hadde ingen virkning på fertilitet hos hanner og hunner ved opptil ca. 150 ganger systemisk eksponering for total mengde virkestoff (ozanimod i kombinasjon med metabolittene CC112273 og CC1084037) ved den maksimale humane dosen på 0,92 mg ozanimod.

Embryoføtal utvikling ble påvirket negativt av maternal behandling med ozanimod, med lav (rotter) eller ingen (kaniner) sikkerhetsmargin basert på sammenligning av systemisk eksponering for total mengde virkestoff, noe som resulterte i embryoletalitet og teratogenitet (generalisert ødem/anasarka og feilplasserte testikler hos rotter, feilstilte halevirvler og misdannelser i store blodkar hos kaniner). De vaskulære funnene hos rotter og kaniner samsvarer med den forventede farmakologien til S1P₁. Pre- og postnatal utvikling ble ikke påvirket av administrasjon av ozanimod ved opptil 5,6 ganger systemisk eksponering for total mengde virkestoff ved den maksimale humane dosen på 0,92 mg ozanimod. Ozanimod og metabolitter ble påvist i rottemelk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Silika, kolloidal vannfri
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Kapselskall

Zeposia 0,23 mg og 0,46 mg

Gelatin
Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)
Svart jernoksid (E 172)
Rødt jernoksid (E 172).

Zeposia 0,92 mg

Gelatin
Titandioksid (E 171)
Gult jernoksid (E 172)
Rødt jernoksid (E 172).

Trykkfarge

Skjellakk (E 904)
Svart jernoksid (E 172)
Propylenglykol (E 1520)
Ammoniakkoppløsning, konsentrert (E 527)
Kaliumhydroksid (E 525)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av polyvinylklorid (pVC)/polyklortrifluoretylen (PCTFE)/aluminiumsfolie.

Startpakning: Zeposia 0,23 mg og 0,46 mg

Pakningsstørrelse med 7 harde kapsler (4 x 0,23 mg, 3 x 0,46 mg).

Vedlikeholdspakning: Zeposia 0,92 mg

Pakningsstørrelse med 28 eller 98 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Startpakning - Zeposia 0,23 mg/0,46 mg harde kapsler

EU/1/20/1442/001 (Pakningsstørrelse med 7 harde kapsler)

Vedlikeholdspakning - Zeposia 0,92 mg harde kapsler

EU/1/20/1442/002 (Pakningsstørrelse med 28 harde kapsler)

EU/1/20/1442/003 (Pakningsstørrelse med 98 harde kapsler)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mai 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Nederland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Før lansering av Zeposia® i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen avtale innhold og format for opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og eventuelle andre aspekter ved programmet, med nasjonal kompetent myndighet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal i hvert medlemsland (MS) hvor Zeposia markedsføres, sørge for at alt helsepersonell som har til hensikt å forskrive Zeposia får en informasjonspakke for helsepersonell inneholdende følgende:

- Informasjon om hvor man finner nyeste preparatomtale (PO)
- Sjekkliste for helsepersonell
- Veiledning for pasient/omsorgsperson
- Graviditetsspesifikt pasientkort.

Sjekkliste for helsepersonell

Sjekkliste for helsepersonell skal inneholde følgende hovedpunkter:

- Doseøkning ved behandlingsstart
 - Start behandlingen med 0,23 mg én gang daglig på dag 1-4, øk deretter dosen til 0,46 mg én gang daglig på dag 5-7. Etter 7 dagers doseøkning er dosen 0,92 mg én gang daglig, fra og med dag 8.
- Gjenopptatt behandling etter behandlingsavbrudd
 - Det samme doseøkningsregimet som beskrevet over anbefales dersom behandlingen avbrytes i:
 - 1 dag eller mer i løpet av de første 14 behandlingdagene.
 - mer enn 7 påfølgende dager mellom behandlingdag 15 og 28.
 - mer enn 14 påfølgende dager etter behandlingdag 28.
- Dersom behandlingsavbruddet er kortere enn nevnt ovenfor, skal behandlingen fortsette med neste dose som planlagt.

- Krav til overvåkning ved behandlingsstart:

Før første dose

- Ta baseline elektrokardiogram (EKG) før første dose med Zeposia
- Vurdere nye (siste 6 måneder) leverfunksjonsprøveresultater for transaminase- og bilirubinnivåer
- Vurdere nye (siste 6 måneder eller etter seponering av tidligere behandling) resultater fra fullstendig blodcelletelling, inkludert lymfocytall
- Avtale øyeundersøkelser før behandlingsstart med Zeposia hos pasienter med diabetes mellitus, uveitt eller en sykehistorie med retinasykdom.
- En negativ graviditetstest hos fertile kvinner skal bekreftes før behandlingsstart med Zeposia.

Til 6 timer etter første dose for pasienter som trenger observasjon etter første dose

- Hos pasienter med visse underliggende hjertetilstander (hvilepuls < 55 slag i minuttet, andregrads [Mobitz type I] AV-blokk eller sykehistorie med hjerteinfarkt eller hjertesvikt)
 - Overvåke i 6 timer etter første dose med Zeposia for tegn og symptomer på symptomatisk bradykardi, med puls- og blodtryksmåling hver time
 - Ta EKG før og på slutten av 6 timers overvåkingsperiode.
- Utvidet overvåkning kan være nødvendig i følgende situasjoner hvis det 6 timer etter dosering er:
 - hjertefrekvens under 45 slag i minuttet
 - en hjertefrekvens som representerer den laveste verdien målt etter dosering, som indikerer at maksimal reduksjon av hjertefrekvens ennå ikke har funnet sted
 - tegn på et nytt AV-blokk av andregrad eller høyere på EKG tatt 6 timer etter dosering
 - QTc-intervall \geq 500 msek

- Ved oppstart av Zeposia hos pasienter med:
 - Sykehistorie med hjertestans, cerebrovaskulær sykdom, ukontrollert hypertensjon eller alvorlig ubehandlet søvnapné, sykehistorie med tilbakevendende synkope eller symptomatisk bradykardi
 - Underliggende signifikant QT-forlengelse (QTc over 500 msek) eller annen risiko for QT-forlengelse, og pasienter som står på andre legemidler enn betablokkere og kalsiumantagonister som kan forsterke bradykardi
 - Antiarytmika klasse Ia (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol)

En kardiolog bør konsulteres før oppstart med Zeposia for å bestemme om det er trygt å starte med Zeposia, og fastslå best egnet overvåkingsstrategi.

- Det skal utvises forsiktighet ved oppstart med Zeposia hos pasienter som tar legemidler som gir reduksjon av hjerterefrekvens.
- Zeposia er kontraindisert hos pasienter med:
 - Immunsviktilstander som disponerer for systemiske opportunistiske infeksjoner
 - Aktive alvorlige infeksjoner, aktive kroniske infeksjoner som hepatitt og tuberkulose
 - Aktiv malignitet
 - Alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C)
 - Hjerterinfarkt, ustabil angina, slag, transitorisk iskemisk anfall, dekompensert hjertesvikt som krever sykehusinnleggelse eller hjertesvikt av NYHA (New York Heart Association)-klasse III/IV de siste 6 månedene
 - Tidligere eller nåværende andregrads atrioventrikulært (AV)-blokk type II eller tredjegrads AV-blokk eller syk sinus-syndrom, med mindre pasienten har en fungerende pacemaker
 - Under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon
 - Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene.
- Zeposia reduserer absolutt antall lymfocytter i perifert blod. Fullstendig blodcelletelling (CBC) bør sjekkes hos alle pasienter før oppstart (siste 6 måneder eller etter seponering av tidligere behandling) og overvåkes regelmessig under behandling med Zeposia. Behandlingen skal avbrytes ved bekreftet lymfocytall $< 0,2 \times 10^9/l$, og gjenopptakelse av behandling med Zeposia kan vurderes dersom nivået blir $> 0,5 \times 10^9/l$.
- Zeposia har en immunsuppressiv effekt som disponerer pasienter for en risiko for infeksjon, inkludert opportunistiske infeksjoner, og kan øke risikoen for utvikling av malignitet, inkludert i huden. Pasienter skal overvåkes nøye, spesielt de med samtidige tilstander eller kjente risikofaktorer, slik som tidligere immunsuppressiv behandling. Ved mistanke om slik risiko skal seponering av behandling vurderes på individuelt grunnlag.
 - Oppstart av behandling hos pasienter med en aktiv alvorlig infeksjon bør utsettes til infeksjonen har opphørt. Behandlingsavbrudd bør vurderes ved alvorlige infeksjoner. Antineoplastiske midler, immunmodulerende midler og ikke-kortikosteroide immunsuppressive midler bør ikke brukes samtidig, på grunn av risikoen for additiv effekt på immunsystemet.
 - Overvåkning for basalcellekarsinom og andre neoplasmer i huden anbefales. Pasienter skal advares mot ubeskyttet eksponering for sollys. Pasienter skal ikke få samtidig fototerapi med UVB-stråling eller PUVA-fotokjemoterapi.
- Pasienter skal instrueres til å rapportere tegn og symptomer på infeksjon umiddelbart til forskrivende lege under og opptil 3 måneder etter seponering av behandling med Zeposia.
 - Rask diagnostisk utredning skal foretas hos pasienter med symptomer på infeksjon mens de får, eller innen 3 måneder etter seponering av, behandling med Zeposia
 - Forskrivende lege skal overvåke for kliniske symptomer, inkludert uventede nevrologiske eller psykiatriske symptomer, eller MR-funn som indikerer PML. Ved mistanke om PML skal det foretas full fysisk og nevrologisk undersøkelse (inkludert mulig MR), og behandling med Zeposia skal holdes tilbake til PML har blitt utelukket. Hvis PML bekreftes, skal behandling med Zeposia seponeres.
 - Bruk av levende svekkede vaksiner skal unngås under og i 3 måneder etter seponering av behandling med Zeposia. Antistoffstatus for varicella zoster-virus (VZV) skal sjekkes hos pasienter uten en sykehistorie med varicella bekreftet av helsepersonell eller dokumentert fullført vaksinasjon mot varicella. Hvis negativt anbefales VZV-vaksinasjon minst 1 måned før oppstart med Zeposia.
- Zeposia er kontraindisert under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon.
 - En negativ graviditetstest skal bekreftes før behandlingsstart hos fertile kvinner. Den skal gjentas med passende mellomrom.

- Fertile kvinner skal informeres før behandlingsstart om fosterrisikoen med Zeposia, ved hjelp av det graviditetsspesifikke pasientkortet.
 - Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandling med Zeposia og i minst 3 måneder etter seponering av behandling med Zeposia.
 - Zeposia skal seponeres 3 måneder før planlegging av graviditet.
 - Under behandling må kvinner ikke bli gravide. Hvis en kvinne blir gravid under behandling, må Zeposia seponeres. Det skal gis medisinsk rådgivning om risikoen for skadelige effekter på fosteret forbundet med behandling med Zeposia, og det skal foretas ultralydundersøkelser.
 - Sykdomsaktivitet kan muligens komme tilbake når behandling med Zeposia seponeres som følge av graviditet eller planlegging av graviditet.
- Leverfunksjon (transaminase- og bilirubinnivåer) skal måles i måned 1, 3, 6, 9 og 12 under behandling med Zeposia og deretter regelmessig.
 - Blodtrykk skal måles regelmessig under behandling med Zeposia.
 - Pasienter med synlige symptomer på makulaødem skal utredes og, hvis tilstanden bekreftes skal behandling med ozanimod seponeres. Pasienter med diabetes mellitus, uveitt eller en sykehistorie med retinasykdom bør gjennomgå en øyeundersøkelse før behandlingsstart med ozanimod, og gå til oppfølgingskontroller under behandlingen.
 - Forskrivende lege skal gi pasienter/omsorgspersoner veiledningen for pasient/omsorgsperson og det graviditetsspesifikke pasientkortet.

Veiledning for pasient/omsorgsperson

Veiledningen for pasient/omsorgsperson skal inneholde følgende hovedpunkter:

- Hva Zeposia er og hvordan det virker
- Hva multippel sklerose er
- Hva ulcerøs kolitt er
- Pasienter skal lese pakningsvedlegget nøye før behandlingsstart, og ta vare på det i tilfelle de får behov for å lese det igjen under behandling
- Viktigheten av å melde bivirkninger
- Pasienter skal få tatt et baseline EKG før de får første dose med Zeposia
- Zeposia skal ikke brukes dersom du har hatt et hjerteinfarkt, angina, slag eller drypp (transitorisk iskemisk anfall), eller visse typer alvorlig hjertesvikt de siste 6 månedene, eller dersom du har visse typer uregelmessig eller unormal hjerterytme (arytmi) – legen vil sjekke hjertet ditt før behandlingsstart. Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av legemidler som senker hjerterefrekvensen. Pasienter skal derfor fortelle alle leger de kommer til at de behandles med Zeposia
- Hos pasienter med visse hjertelidelser, skal hjerterefrekvensen overvåkes i 6 timer eller mer etter første dose med Zeposia, inkludert puls- og blodtrykksmåling hver time. EKG skal også tas før og etter de 6 timene hos disse pasientene
- Pasienter skal umiddelbart rapportere symptomer på lav hjerterefrekvens (som svimmelhet, vertigo, kvalme eller hjertebank) etter første dose med Zeposia
- Pasienter skal informere forskrivende lege ved behandlingsavbrudd, da det er mulig at doseøkingsregimet for startdosen må gjentas, avhengig av varigheten av avbruddet og tiden som er gått siden oppstart av behandling med Zeposia
- Pasienter skal rapportere uventede nevrologiske og/eller psykiatiske symptomer/tegn (som plutselig innsettende sterk hodepine, forvirring, krampeanfall, progressiv svakhet, klossethet og synsdringer) eller raskere nevrologisk forverring til legen
- Det anbefales at pasienter vaksineres mot varicella zoster (vannkopper) 1 måned før oppstart av behandling med Zeposia, dersom pasienten ikke er beskyttet og ønsker beskyttelse mot viruset
- Tegn og symptomer på infeksjon, som umiddelbart skal rapporteres til forskrivende lege under og opp til 3 måneder etter avsluttet behandling med Zeposia

- Symptomer på nedsatt syn skal umiddelbart rapporteres til forskrivende lege under og opptil 3 måneder etter avsluttet behandling med Zeposia
- Zeposia skal ikke brukes under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon. Fertile kvinner skal:
 - Informeres om de alvorlige fosterrisikoene
 - Ha en negativ graviditetstest før oppstart med Zeposia. Den skal gjentas med passende mellomrom
 - Informeres om behovet for å bruke sikker prevensjon under og i minst 3 måneder etter avsluttet behandling med Zeposia
 - Informeres om at sykdomsaktivitet muligens kan komme tilbake når behandling med Zeposia seponeres som følge av graviditet eller planlegging av graviditet
 - Rapportere umiddelbart til forskrivende lege eventuell (tilsiktet eller utilsiktet) graviditet under og opptil 3 måneder etter avsluttet behandling med Zeposia. Ultralydundersøkelse skal tilbys ved behov.
- En leverfunksjonsprøve skal tas før behandlingsstart, og leverfunksjonsmålinger skal tas i måned 1, 3, 6, 9 og 12 under behandling med Zeposia og deretter regelmessig
- Blodtrykk skal måles regelmessig under behandling med Zeposia
- Zeposia kan muligens øke risikoen for hudkreft. Pasienter skal begrense eksponering for sollys og UV (ultrafiolett)-lys, ved bruk av beskyttende klær og regelmessig påføring av solkrem (med høy solfaktor).

Graviditetsspesifikt pasientkort

Det graviditetsspesifikke pasientkortet (for fertile kvinner) skal inneholde følgende hovedpunkter:

- Zeposia er kontraindisert under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon
- Leger vil gi veiledning før behandlingsstart og deretter regelmessig, med hensyn til den teratogene risikoen ved Zeposia og nødvendige tiltak for å minimere denne risikoen
- Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon mens de tar Zeposia og i 3 måneder etter avsluttet behandling
- En graviditetstest må tas og negative resultater bekreftes av forskrivende lege før behandlingsstart. Den skal gjentas med passende mellomrom
- Hvis en kvinne blir gravid under behandling, må ozanimod seponeres. Det skal gis medisinsk rådgivning om risikoen for skadelige effekter på fosteret forbundet med behandling med Zeposia, og det skal foretas ultralydundersøkelser
- Behandling med Zeposia skal avsluttes 3 måneder før planlegging av graviditet
- Sykdomsaktivitet kan muligens komme tilbake når behandling med Zeposia seponeres som følge av graviditet eller planlegging av graviditet.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Startpakning inneholdende kapsler til 1 ukes behandling

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 0,23 mg harde kapsel inneholder 0,23 mg ozanimod (som hydroklorid).
Hver 0,46 mg harde kapsel inneholder 0,46 mg ozanimod (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hard kapsel

Startpakning

Hver pakning med 7 harde kapsler til 1 ukes behandlingsplan inneholder:

4 harde kapsler med 0,23 mg

3 harde kapsler med 0,46 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til oral bruk.

Uke 1

Dag 1 - dag 7

Se indre emballasje for døgndose

QR-kode legges til

www.zeposia-eu-pil.com

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1442/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Zeposia 0,23 mg
Zeposia 0,46 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister til startpakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zeposia 0,92 mg harde kapsler
ozanimod

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver 0,92 mg harde kapsel inneholder 0,92 mg ozanimod (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hard kapsel

28 harde kapsler

98 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

QR-kode legges til

www.zeposia-eu-pil.com

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1442/002 (Pakningsstørrelse med 28 harde kapsler)
EU/1/20/1442/003 (Pakningsstørrelse med 98 harde kapsler)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Zeposia 0,92 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zeposia 0,92 mg harde kapsler
ozanimod

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bristol-Myers Squibb

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Zeposia 0,23 mg harde kapsler
Zeposia 0,46 mg harde kapsler
Zeposia 0,92 mg harde kapsler
ozanimod

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Zeposia er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Zeposia
3. Hvordan du bruker Zeposia
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Zeposia
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Zeposia er og hva det brukes mot

Zeposia inneholder virkestoffet ozanimod som tilhører en legemiddelgruppe som kan redusere antall hvite blodceller (lymfocytter) som sirkulerer fritt i kroppen.

Zeposia er godkjent ved følgende sykdommer:

- Multippel sklerose
- Ulcerøs kolitt

Multippel sklerose

Zeposia er godkjent til behandling av voksne pasienter med attackvis multippel sklerose (RRMS) med aktiv sykdom.

- Multippel sklerose (MS) er en sykdom hvor immunsystemet (kroppens forsvar, inkludert hvite blodceller) feilaktig angriper det beskyttende laget rundt nervene i hjernen og ryggmargen. Dette hindrer at nervene fungerer som de skal og kan gi symptomer som nummenhet, vansker med å gå og problemer med syn og balanse.
- Ved attackvis multippel sklerose, etterfølges angrep på nervecellene av perioder med bedring. Symptomene kan forsvinne i periodene med bedring, men noen problemer kan vedvare.

Zeposia bidrar til å beskytte mot angrep på nervene ved å hindre at visse hvite blodceller når hjernen og ryggmargen hvor de kan forårsake betennelse og skade nervernes beskyttende lag.

Ulcerøs kolitt

Zeposia er godkjent for behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (UC).

- Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har ulcerøs kolitt, vil du først få andre medisiner. Dersom du ikke responderer godt nok, eller har intoleranse overfor disse medisinene, kan du få Zeposia for å redusere tegnene og symptomene på sykdommen din.

Zeposia bidrar til å redusere betennelsen i ulcerøs kolitt ved å stoppe visse hvite blodceller fra å nå fram til tarmveggen.

2. Hva du må vite før du bruker Zeposia

Bruk ikke Zeposia:

- dersom du er allergisk overfor ozanimod eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom helsepersonell har fortalt deg at du har et alvorlig svekket immunsystem
- dersom du har hatt et hjerteinfarkt, angina, slag eller drypp (transitorisk iskemisk anfall – TIA), eller visse typer alvorlig hjertesvikt i løpet av de siste 6 månedene
- dersom du har visse typer uregelmessig eller unormal hjerterytme (arytmi) – legen vil sjekke hjertet ditt før behandlingsstart
- dersom du har en alvorlig infeksjon, slik som hepatitt eller tuberkulose
- dersom du har kreft
- dersom du har alvorlige leverproblemer
- dersom du er gravid eller kan bli gravid og ikke bruker sikker prevensjon

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Zeposia dersom:

- du har lav puls (langsom hjerterytme) eller du bruker eller nylig har brukt legemidler som senker pulsen (slik som betablokkere og kalsiumantagonister)
- du har ubehandlede alvorlige pustevansker mens du sover (alvorlig søvnapné)
- du har leverproblemer
- du har en infeksjon
- du har lavt nivå av en type hvite blodceller kalt lymfocytter
- du aldri har hatt, eller er usikker på om du har hatt, vannkopper
- du nylig har fått eller planlegger å få en vaksine
- du eller andre merker forverring av dine MS-symptomer samt eventuelle nye eller ukjente symptomer. Dette kan skyldes en sjelden infeksjon i hjernen kalt progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)
- du noen gang har hatt problemer med synet ditt eller andre symptomer på væskeansamling i midten av øyets netthinne som kalles makula (en tilstand kalt makulaødem)
- du har øyebetennelse (uveitt)
- du har diabetes (som kan gi problemer med øynene)
- du har en alvorlig lungesykdom (lungefibrose eller kronisk obstruktiv lungesykdom)

Før du begynner med Zeposia vil legen sjekke hjertet ditt ved hjelp av et elektrokardiogram (EKG). Dersom du har visse hjertelidelser, vil legen overvåke deg i minst 6 timer etter din første dose.

Det er mulig at legen vil sjekke blodtrykket ditt regelmessig, fordi Zeposia kan øke blodtrykket.

Du kan lettere få infeksjoner mens du tar Zeposia (og i opptil 3 måneder etter at du har sluttet med det). Infeksjoner du allerede har kan forverres. Snakk med legen dersom du får en infeksjon.

Snakk med legen umiddelbart dersom du får synsforstyrrelser, økende svakhet, klossethet, hukommelsestap eller forvirring, eller hvis du har MS og mener at sykdommen din gradvis blir verre. Disse symptomene kan skyldes PML, en sjelden hjerneinfeksjon som kan føre til alvorlig funksjonshemming eller dødsfall.

Snakk med legen umiddelbart dersom du får sterk hodepine, føler deg forvirret eller får krampeanfall og synstap under behandling med Zeposia. Disse symptomene kan skyldes et syndrom kalt posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES).

Zeposia kan muligens øke risikoen for hudkreft. Du skal derfor begrense eksponering for sollys og UV (ultrafiolett)-lys, ved bruk av beskyttende klær og regelmessig påføring av solkrem (med høy solfaktor).

Kvinner som kan bli gravide

Zeposia kan skade det ufødte barnet dersom det brukes under graviditet. Før du starter behandling med Zeposia, vil legen forklare risikoen for deg og be deg ta en graviditetstest for å sjekke at du ikke er gravid. Legen vil gi deg et kort som forklarer hvorfor du ikke skal bli gravid mens du tar Zeposia. Det forklarer også hva du skal gjøre for å unngå å bli gravid mens du tar Zeposia. Du må bruke sikker prevensjon under behandling og i 3 måneder etter avsluttet behandling (se avsnittet "*Graviditet og amming*").

Snakk med lege eller apotek før du bruker Zeposia dersom noe av dette gjelder deg.

Forverring av MS etter avsluttet behandling med Zeposia

Snakk med legen umiddelbart dersom du tror at din MS forverres etter at du har avsluttet behandling med Zeposia (se "Dersom du avbryter behandling med Zeposia" i avsnitt 3).

Barn og ungdom

Gi ikke dette legemidlet til barn eller ungdom under 18 år. Det er fordi Zeposia ikke har blitt undersøkt hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Zeposia

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er fordi Zeposia kan påvirke virkemåten til visse andre legemidler. Visse andre legemidler kan også påvirke virkemåten til Zeposia.

Snakk særlig med lege eller apotek før du bruker Zeposia, dersom du bruker eller nylig har brukt noen av følgende legemidler:

- legemidler som demper eller endrer immunsystemet (f.eks. ciklosporin)
- legemidler som brukes til behandling av MS, slik som alemtuzumab, betainterferon, dimetylfumarat, glatirameracetat, mitoksantron, natalizumab og teriflunomid
- legemidler som brukes til behandling av ulcerøs kolitt, slik som azatioprin og 6-merkaptopurin
- gemfibrozil, et legemiddel som brukes for å redusere nivået av fettstoffer eller kolesterol i blodet
- klopidogrel, legemiddel som brukes til å forebygge blodpropp
- rifampicin, et antibiotikum til behandling av tuberkulose og andre alvorlige infeksjoner
- legemidler kalt monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere) til behandling av depresjon (f.eks. fenelzin) eller Parkinsons sykdom (f.eks. selegilin)
- legemidler som senker pulsen (slik som betablokkere og kalsiumantagonister)
- visse typer vaksiner. Levende svekkede vaksiner skal unngås under og i 3 måneder etter behandling.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Zeposia skal ikke brukes under graviditet, dersom du prøver å bli gravid eller dersom du er en kvinne som kan bli gravid og du ikke bruker sikker prevensjon. Dersom Zeposia brukes under graviditet, er det en risiko for at det ufødte barnet skades. Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, vil legen informere deg om denne risikoen før du starter behandling med Zeposia, og be deg ta en graviditetstest for å sjekke at du ikke er gravid. Du må bruke sikker prevensjon mens du tar Zeposia og i minst 3 måneder etter at du har sluttet å ta det. Spør legen om pålitelige prevensjonsmetoder.

Legen vil gi deg et kort som forklarer hvorfor du ikke skal bli gravid mens du tar Zeposia.

Snakk med legen umiddelbart dersom du blir gravid mens du tar Zeposia. Legen vil bestemme at behandlingen skal avsluttes (se "*Dersom du avbryter behandling med Zeposia*" i avsnitt 3). Spesialisert overvåkning før fødsel vil bli foretatt.

Amming

Du skal ikke amme mens du tar Zeposia. Zeposia kan gå over i morsmelk, og det er fare for alvorlige bivirkninger hos barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Zeposia har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Zeposia inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Zeposia

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Når du begynner med Zeposia, må du ta en lav dose og gradvis trappe opp, for å redusere eventuelle virkninger som gjør at pulsen din synker.

- Du vil få en "startpakning" som skal hjelpe deg å starte behandlingen på denne måten. Den inneholder:
 - 4 lysegrå kapsler med 0,23 mg ozanimod. Du tar én av disse på behandlingsdag 1 til og med dag 4.
 - 3 lysegrå og oransje kapsler med 0,46 mg ozanimod. Du tar én av disse på dag 5, 6 og 7.
- Fra og med dag 8, når du er ferdig med "startpakningen", går du over til en "vedlikeholdspakning" med oransje kapsler som inneholder den anbefalte dosen på 0,92 mg ozanimod. Du fortsetter med regelmessig behandling med én 0,92 mg kapsel daglig.

Hvordan du bruker Zeposia

- Zeposia skal inntas via munnen.
- Svelg kapselen hel.
- Du kan ta kapselen med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av Zeposia

Snakk med lege eller oppsøk legevakten umiddelbart dersom du har tatt for mye av Zeposia. Ta med deg legemiddelpakningen og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Zeposia

- Dersom du har glemt en dose med Zeposia, ta den så snart du husker det. Hvis du har glemt dosen hele dagen, skal du imidlertid hoppe over den glemte dosen og ta neste dose til vanlig tid.
- Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.
- Dersom du har glemt én eller flere doser i løpet av de første 14 dagene etter oppstart med Zeposia, må du snakke med legen om hvordan du skal starte behandlingen på nytt.

Dersom du avbryter behandling med Zeposia

- Du skal ikke avbryte behandling med Zeposia uten å snakke med legen først.
- Snakk med legen om hvordan du skal starte behandlingen på nytt hvis du har sluttet med Zeposia:
 - i 1 dag eller mer i løpet av de første 14 behandlingsdagene

- i mer enn 7 påfølgende dager mellom behandlingsdag 15 og 28
- i mer enn 14 påfølgende dager etter behandlingsdag 28.

Du må da begynne på nytt med en "startpakning".

Zeposia blir i kroppen din i opptil 3 måneder etter at du slutter å ta det. Antall hvite blodceller (lymfocytantall) kan forbli lavt i denne perioden, og bivirkningene beskrevet i dette pakningsvedlegget kan fortsatt forekomme (se "*Mulige bivirkninger*" i avsnitt 4).

Snakk med legen umiddelbart dersom du tror at din MS forverres etter at du har avsluttet behandling med Zeposia.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Snakk med lege eller apotek umiddelbart dersom du merker noen av de alvorlige bivirkningene oppført nedenfor:

- **Vanlige:** kan ramme opptil 1 av 10 personer
 - lav puls
 - urinveisinfeksjon
 - blodtrykksøkning
- **Mindre vanlige:** kan ramme opptil 1 av 100 personer
 - allergisk reaksjon – tegn kan omfatte utslett
- **Sjeldne:** kan ramme opptil 1 av 1000 personer
 - hjerneinfeksjon kalt progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se avsnitt 2)

Andre bivirkninger

Snakk med lege eller apotek dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

- **Svært vanlige:** kan ramme flere enn 1 av 10 personer
 - virusinfeksjon i nese eller nesebor, nesehule, munn, svelg eller strupehode
 - lavt nivå av en type hvite blodceller kalt lymfocytter
- **Vanlige:** kan ramme opptil 1 av 10 personer
 - betennelse i svelget (faryngitt)
 - luftveisinfeksjon (tegn på lungeinfeksjon)
 - herpes zoster (helvetesild)
 - herpes simplex eller forkjølelsessår (oral herpes)
 - hodepine
 - blodtrykksfall
 - hevelse, spesielt i ankler og føtter, på grunn av væskeretensjon (perifert ødem)
 - økte leverenzymnivåer i blodprøver (tegn på leverproblemer) eller gulfarging av hud, slimhinner eller øyne (gulsott)
 - lungeforstyrrelser som kan gi åndenød
- **Mindre vanlige:** kan ramme opptil 1 av 100 personer
 - tåkesyn (makulaødem)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Zeposia

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares ved høyst 25 °C.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager skader eller tegn på manipulering av pakningen.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Zeposia

- Virkestoff er ozanimod.
 - *Zeposia 0,23 mg harde kapsler*
Hver harde kapsel inneholder 0,23 mg ozanimod (som hydroklorid).
 - *Zeposia 0,46 mg harde kapsler*
Hver harde kapsel inneholder 0,46 mg ozanimod (som hydroklorid).
 - *Zeposia 0,92 mg harde kapsler*
Hver harde kapsel inneholder 0,92 mg ozanimod (som hydroklorid).
- Andre innholdstoffer er
 - *Kapselinnhold:*
Mikrokrystallinsk cellulose, kolloidal vannfri silika, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat.
 - *Kapselskall:*
 - Hver 0,23 mg kapsel inneholder gelatin, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172), svart jernoksid (E 172) og rødt jernoksid (E 172).
 - Hver 0,46 mg kapsel inneholder gelatin, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172), svart jernoksid (E 172) og rødt jernoksid (E 172).
 - Hver 0,92 mg kapsel inneholder gelatin, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172) og rødt jernoksid (E 172).
 - *Trykkfarge:* Svart jernoksid (E 172), skjellakk (E 904), propylenglykol (E 1520), konsentrert ammoniakopløsning (E 527), kaliumhydroksid (E 525).

Hvordan Zeposia ser ut og innholdet i pakningen

- Zeposia 0,23 mg, 14,3 mm hard kapsel har lysegrå opak hette og hoveddel påtrykt "OZA" i svart blekk på hetten og "0.23 mg" på hoveddelen.
- Zeposia 0,46 mg, 14,3 mm hard kapsel har oransje opak hette og lysegrå opak hoveddel påtrykt "OZA" i svart blekk på hetten og "0.46 mg" på hoveddelen.
- Zeposia 0,92 mg, 14,3 mm hard kapsel har oransje opak hette og hoveddel påtrykt "OZA" i svart blekk på hetten og "0.92 mg" på hoveddelen.

Pakningsstørrelser

- Startpakning er en mappe inneholdende 7 harde kapsler: 4 x 0,23 mg harde kapsler og 3 x 0,46 mg harde kapsler.
- Vedlikeholdspakning inneholdende 28 x 0,92 mg harde kapsler eller 98 x 0,92 mg harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert og oppdatert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig ved avlesing av QR-koden på ytre emballasje med en smarttelefon. Samme informasjon er også tilgjengelig på følgende URL:
www.zeposia-eu-pil.com.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til <http://www.felleskatalogen.no/>.