

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zeposia 0,23 mg cápsulas

Zeposia 0,46 mg cápsulas

Zeposia 0,92 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zeposia 0,23 mg cápsulas

Cada cápsula contém cloridrato de ozanimod equivalente a 0,23 mg de ozanimod.

Zeposia 0,46 mg cápsulas

Cada cápsula contém cloridrato de ozanimod equivalente a 0,46 mg de ozanimod.

Zeposia 0,92 mg cápsulas

Cada cápsula contém cloridrato de ozanimod equivalente a 0,92 mg de ozanimod.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Zeposia 0,23 mg cápsulas

Cápsula opaca cinzenta clara, com 14,3 mm, com a impressão a tinta preta “OZA” na cabeça e “0,23 mg” no corpo.

Zeposia 0,46 mg cápsulas

Cápsula com corpo cinzento claro opaco e com cabeça cor-de-laranja opaca, com 14,3 mm, com a impressão a tinta preta “OZA” na cabeça e “0,46 mg” no corpo.

Zeposia 0,92 mg cápsulas

Cápsula opaca cor-de-laranja, com 14,3 mm, com a impressão a tinta preta “OZA” na cabeça e “0,92 mg” no corpo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Esclerose múltipla

Zeposia é indicado no tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla recidivante-remittente (EMRR) com doença ativa, conforme definida pelas características clínicas ou imagiológicas.

Colite ulcerosa

Zeposia é indicado no tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa (CU) moderada a grave que tenham tido uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapêutica convencional ou a um agente biológico.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento da esclerose múltipla (EM) ou colite ulcerosa (CU).

Posologia

A dose recomendada é de 0,92 mg de ozanimod uma vez por dia.

É necessário um regime inicial de aumento gradual da dose de ozanimod do Dia 1 ao Dia 7, o qual é apresentado na Tabela 1. Após o aumento gradual da dose durante 7 dias, a dose uma vez por dia é de 0,92 mg, com início no Dia 8.

Tabela 1: Regime de aumento gradual da dose

Dias 1 – 4	0,23 mg uma vez por dia
Dias 5 – 7	0,46 mg uma vez por dia
Dias 8 e seguintes	0,92 mg uma vez por dia

Reinício da terapêutica após interrupção do tratamento

Recomenda-se o mesmo regime de aumento gradual da dose descrito na Tabela 1 quando o tratamento é interrompido durante:

- 1 ou mais dias nos primeiros 14 dias de tratamento.
- mais do que 7 dias consecutivos entre o Dia 15 e o Dia 28 do tratamento.
- mais do que 14 dias consecutivos depois do Dia 28 do tratamento.

Se a interrupção do tratamento tiver sido de duração menor que as indicadas acima, o tratamento deve continuar com a dose seguinte, conforme planeado.

Populações especiais

Adultos com mais de 55 anos de idade e população idosa

Os dados disponíveis em doentes com EMRR com > 55 anos de idade e em doentes com CU com ≥ 65 anos de idade são limitados. Não são necessários ajustes posológicos em doentes com mais de 55 anos de idade. Deve ser utilizado com precaução em doentes com EM com mais de 55 anos de idade e em doentes com CU com mais de 65 anos de idade, tendo em conta os dados limitados disponíveis e o potencial para um maior risco de reações adversas nesta população, especialmente com o tratamento prolongado (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Classes A e B de Child-Pugh).

O ozanimod não foi avaliado em doentes com compromisso hepático grave. Por conseguinte, os doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) não podem ser tratados com ozanimod (ver secções 4.3 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Zeposia em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

As cápsulas podem ser tomadas com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Estado de imunodeficiência (ver secção 4.4).
- Doentes que nos últimos 6 meses tiveram um enfarte do miocárdio, angina instável, acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório (AIT), insuficiência cardíaca descompensada que exija hospitalização ou insuficiência cardíaca de Classe III/IV da *New York Heart Association* (NYHA).
- Doentes com antecedentes ou presença de bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo grau Tipo II ou de bloqueio AV de terceiro grau ou de síndrome de disfunção sinusal, a menos que o doente tenha um *pacemaker* funcionante.
- Infecções ativas graves, infecções crónicas ativas como a hepatite e a tuberculose (ver secção 4.4).
- Neoplasias malignas ativas.
- Compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh).
- Durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes (ver secções 4.4 e 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Bradiarritmia

Início do tratamento com ozanimod

Antes do início do tratamento com ozanimod, deve ser realizado um ECG em todos os doentes para averiguar a presença de anomalias cardíacas preexistentes. Em doentes com certas patologias cardíacas preexistentes, recomenda-se a monitorização da primeira dose (ver abaixo).

O início de ozanimod pode resultar em reduções transitórias da frequência cardíaca (FC) (ver secções 4.8 e 5.1) e, portanto, deve seguir-se o regime inicial de aumento gradual da dose para atingir a dose de manutenção (0,92 mg) no dia 8 (ver secção 4.2).

Após a dose inicial de 0,23 mg de ozanimod, a diminuição da FC começou à Hora 4 com a maior redução média na Hora 5, regressando ao valor inicial na Hora 6. Com a continuação do aumento gradual da dose não se verificaram diminuições clinicamente relevantes da FC. Não se observaram frequências cardíacas inferiores a 40 batimentos por minuto. Se necessário, pode reverter-se a diminuição da FC induzida pelo ozanimod utilizando doses parentéricas de atropina ou de isoprenalina.

Devem tomar-se precauções quando o ozanimod é iniciado em doentes submetidos a tratamento com um bloqueador beta ou com um antagonista dos canais do cálcio (p. ex., diltiazem e verapamil) devido ao potencial para efeitos aditivos sobre a diminuição da FC. Pode ser iniciado um tratamento com bloqueadores beta e com antagonistas dos canais do cálcio em doentes medicados com doses estáveis de ozanimod. A coadministração de ozanimod em doentes medicados com um bloqueador beta em associação com um antagonista dos canais do cálcio não foi estudada (ver secção 4.5).

Monitorização da primeira dose em doentes com certas patologias cardíacas preexistentes

Devido ao risco de diminuições transitórias da FC com o início de ozanimod, recomenda-se uma monitorização da primeira dose, por um período de 6 horas, para deteção de sinais e sintomas de bradicardia sintomática em doentes com uma FC em repouso inferior a 55 bpm, com bloqueio AV de segundo grau [Mobitz tipo I] ou com antecedentes de enfarte do miocárdio ou de insuficiência cardíaca (ver secção 4.3).

Os doentes devem ser monitorizados com determinações do pulso e da tensão arterial de hora a hora durante este período de 6 horas. Recomenda-se a realização de um ECG antes e no fim deste período de 6 horas.

Recomenda-se a monitorização adicional dos doentes se, 6 horas após a dose:

- a frequência cardíaca for inferior a 45 bpm
- a frequência cardíaca apresentar o valor mais baixo pós-dose, sugerindo que a diminuição máxima da FC pode ainda não ter ocorrido
- existir evidência de um bloqueio AV de segundo grau ou superior, de início recente, no ECG pós-dose ao fim de 6 horas
- o intervalo QTc for ≥ 500 mseg

Nestes casos, deve ser efetuada uma gestão apropriada e uma observação continuada até à resolução dos sintomas/achados. Caso seja necessário tratamento médico, a monitorização deverá continuar durante a noite, repetindo-se um período de monitorização de 6 horas após a segunda dose de ozanimod.

Deve ser obtido aconselhamento de um cardiologista antes do início de ozanimod nos seguintes doentes para decidir se o ozanimod pode ser iniciado com segurança e para determinar a estratégia mais apropriada de monitorização

- antecedentes de paragem cardíaca, doença vascular cerebral, hipertensão não controlada ou apneia do sono grave não tratada, antecedentes de síncope recorrente ou de bradicardia sintomática;
- prolongamento preexistente e significativo do intervalo QT (QTc superior a 500 mseg) ou outros riscos de prolongamento do QT, e doentes tratados com outros medicamentos que não sejam bloqueadores beta e antagonistas dos canais do cálcio, que possam potenciar a bradicardia;
- Os doentes submetidos a tratamento com antiarrítmicos de classe Ia (p. ex., quinidina, disopiramida) ou de classe III (p. ex., amiodarona, sotalol), que foram associados a casos de *torsades de pointes* em doentes com bradicardia, não foram estudados com o ozanimod.

Função hepática

Podem ocorrer elevações das aminotransferases em doentes medicados com ozanimod (ver secção 4.8).

Devem estar disponíveis níveis recentes (isto é, obtidos nos últimos 6 meses) das transaminases e da bilirrubina antes do início do tratamento com ozanimod. Na ausência de sintomas clínicos, deve ser efetuada a monitorização dos níveis das transaminases hepáticas e da bilirrubina nos meses 1, 3, 6, 9 e 12 da terapêutica e, periodicamente, depois disso. Se as transaminases hepáticas aumentarem para valores 5 vezes o LSN, deve ser instituída uma monitorização mais frequente. Se forem confirmados valores das transaminases superiores a 5 vezes o LSN, o tratamento com ozanimod deve ser interrompido e reiniciado apenas quando os valores das transaminases hepáticas tiverem normalizado.

Devem ser avaliadas as enzimas hepáticas em doentes que desenvolvam sintomas sugestivos de disfunção hepática, como náuseas, vômitos, dor abdominal, fadiga, anorexia ou icterícia e/ou urina escura inexplicados, e o ozanimod deve ser descontinuado se for confirmada uma lesão hepática significativa. A terapêutica poderá ser reiniciada, caso se determine outra causa para a lesão hepática e dos benefícios para o doente de recomeçar a terapêutica em relação aos riscos de recorrência da disfunção hepática.

Os doentes com doença hepática preexistente podem estar em maior risco de desenvolverem valores elevados das enzimas hepáticas quando tomam ozanimod (ver secção 4.2).

O ozanimod não foi estudado em doentes com lesão hepática grave (classe C de Child-Pugh) preexistente e não pode ser utilizado nestes doentes (ver secção 4.3).

Efeitos imunossupressores

O ozanimod tem um efeito imunossupressor que predispõe os doentes a um risco de infeção, incluindo infeções oportunistas, e pode aumentar o risco de desenvolvimento de neoplasias malignas, incluindo as da pele. Os médicos devem monitorizar cuidadosamente os doentes, especialmente aqueles que tenham patologias concomitantes ou fatores conhecidos, tais como terapêutica imunossupressora prévia. Em caso de suspeita deste risco, o médico deverá considerar a descontinuação do tratamento caso a caso (ver secção 4.3).

Infeções

O ozanimod causa uma redução média de aproximadamente 45% na contagem dos linfócitos do sangue periférico em relação aos valores iniciais, devido à retenção reversível de linfócitos nos tecidos linfóides. O ozanimod pode, portanto, aumentar a suscetibilidade a infeções (ver secção 4.8) Antes de se iniciar o ozanimod, deve obter-se um hemograma completo recente (isto é, no período de 6 meses ou após a descontinuação da terapêutica anterior para a EM ou CU), que deverá incluir uma contagem de linfócitos.

Também se recomendam avaliações periódicas do hemograma durante o tratamento. Contagens absolutas de linfócitos $<0,2 \times 10^9/l$, se confirmadas, devem levar à interrupção da terapêutica com ozanimod até o nível atingir $>0,5 \times 10^9/l$, altura em que se pode ser considerado o reinício do ozanimod.

O início da administração de ozanimod em doentes com qualquer tipo de infeção ativa deve ser adiado até a infeção estar resolvida.

Os doentes devem ser informados que têm de comunicar imediatamente sintomas de infeção aos seus médicos. Deverá ser estabelecido o diagnóstico efetivo e deverão utilizar-se estratégias terapêuticas eficazes em doentes com sintomas de infeção durante a terapêutica. Se um doente desenvolver uma infeção grave, deve ser considerada a interrupção do tratamento com ozanimod.

Como a eliminação do ozanimod após a descontinuação pode durar 3 meses, a monitorização de infeções deverá continuar durante este período.

Tratamento anterior ou concomitante com terapêuticas antineoplásicas, imunossupressoras não corticosteroides ou imunomoduladoras

Nos estudos clínicos de EM e CU, os doentes medicados com ozanimod não podiam ser submetidos a tratamento concomitante com terapêuticas antineoplásicas, imunossupressoras não corticosteroides (p. ex., azatioprina e 6-mercaptopurina na CU) ou imunomoduladoras utilizadas para o tratamento da EM e CU. É expectável que a utilização concomitante de ozanimod com qualquer uma destas terapêuticas aumente o risco de imunossupressão e deve ser evitada.

Nos estudos clínicos de CU, foi permitida a utilização concomitante de corticosteroides e esta não aparentou influenciar a segurança ou eficácia do ozanimod, embora, os dados de longo prazo sobre o uso concomitante de ozanimod e corticosteroides ainda sejam limitados. Quando se transita de medicamentos imunossupressores para o ozanimod, a semivida e o modo de ação têm de ser

considerados para evitar um efeito aditivo imunológico, minimizando ao mesmo tempo o risco de reativação da doença. Geralmente, o ozanimod pode ser iniciado imediatamente após a descontinuação do interferão (IFN).

Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

A LMP é uma infecção viral oportunista do cérebro, causada pelo vírus John Cunningham (VJC) que ocorre habitualmente em doentes imunocomprometidos e que pode causar morte ou incapacidade grave. A LMP foi reportada em doentes tratados com moduladores do recetor S1P, incluindo ozanimod e outras terapêuticas para EM e CU. A infecção pelo VJC que causa a LMP foi associada a alguns fatores de risco (p. ex., politerapia com imunossupressores, doentes intensamente imunocomprometidos). Os sintomas típicos associados à LMP são diversos, progridem num período de dias a semanas e incluem fraqueza progressiva num lado do corpo ou falta de coordenação dos membros, perturbações da visão e alterações do pensamento, memória e orientação que causam confusão e alterações da personalidade.

Os médicos devem estar atentos a sintomas clínicos ou resultados de RM que possam ser sugestivos de LMP. Os achados de RM podem ser evidentes antes dos sinais ou sintomas clínicos. No caso de suspeita de LMP, deve ser suspenso o tratamento com ozanimod até se excluir a LMP. Se confirmada, o tratamento com ozanimod deve ser descontinuado.

Vacinação

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a eficácia e segurança da vacinação em doentes medicados com ozanimod. Deve ser evitada a utilização de vacinas vivas atenuadas durante o tratamento com ozanimod e por um período de 3 meses após o tratamento com ozanimod terminar. Se forem necessárias imunizações com vacinas vivas atenuadas, estas deverão ser administradas pelo menos 1 mês antes do início do ozanimod. Recomenda-se a vacinação contra o vírus Varicella-Zoster (VVZ) de doentes sem imunidade documentada contra o VVZ, antes de se iniciar o tratamento com ozanimod.

Neoplasias cutâneas

Metade das neoplasias notificadas com ozanimod nos estudos controlados de Fase 3 de EM consistiram em neoplasias malignas da pele não melanoma, sendo o carcinoma de células basais a neoplasia da pele mais frequente, e notificada com taxas de incidência semelhantes nos grupos com ozanimod combinado (0,2%, 3 doentes) e IFN β-1a (0,1%, 1 doente).

Nos doentes tratados com ozanimod em estudos clínicos controlados de CU, um doente (0,2%) teve carcinoma pavimentocelular da pele no período de indução e um doente (0,4%) teve carcinoma de células basais no período de manutenção. Não ocorreram casos nos doentes que receberam o placebo.

Dada a existência de um risco potencial de crescimento de tumores malignos da pele, os doentes tratados com ozanimod devem ser alertados a evitar a exposição solar sem proteção. Estes doentes não devem receber fototerapia concomitante com radiação UV-B nem fotoquimioterapia PUVA.

Edema macular

Observou-se edema macular, com ou sem sintomas visuais, com o ozanimod (ver secção 4.8) em doentes com fatores de risco ou com patologias comórbidas preexistentes.

Os doentes com antecedentes de uveíte ou de diabetes *mellitus* ou com patologia da retina subjacente/coexistente estão em maior risco de edema macular (ver secção 4.8). Recomenda-se que os doentes com diabetes *mellitus*, uveíte ou com antecedentes de patologia da retina sejam submetidos a uma avaliação oftalmológica antes do início do tratamento com ozanimod e a avaliações de seguimento enquanto recebem a terapêutica.

Os doentes que se apresentem com sintomas visuais de edema macular devem ser avaliados e, caso seja confirmado, o tratamento com ozanimod deve ser descontinuado. A decisão de reiniciar o ozanimod após a resolução, deve ter em consideração os benefícios e risco potenciais para o doente individual.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES)

A PRES é uma síndrome caracterizada pelo aparecimento súbito de cefaleias intensas, confusão, convulsões e perda de visão. Os sintomas da PRES são geralmente reversíveis mas podem evoluir para acidente isquémico ou para hemorragia cerebral. Em ensaios clínicos controlados de EM com ozanimod, foi notificado um caso de PRES num doente com síndrome de Guillain-Barré. Caso se suspeite de PRES, o tratamento com ozanimod deve ser descontinuado.

Efeitos na tensão arterial

Em ensaios clínicos controlados de EM e CU, a hipertensão arterial foi mais frequentemente notificada em doentes tratados com ozanimod do que em doentes tratados com IFN β -1a IM (EM) ou placebo (CU), e em doentes medicados com ozanimod concomitantemente com um ISRS ou um INSRS (ver secção 4.8). A tensão arterial deve ser monitorizada regularmente durante o tratamento com ozanimod.

Efeitos respiratórios

O ozanimod deve ser utilizado com precaução em doentes com doença respiratória grave, fibrose pulmonar e doença pulmonar obstrutiva crónica.

Medicamentos concomitantes

Não se recomenda a coadministração de ozanimod com inibidores da monoamina oxidase (MAO) ou com indutores da CYP2C8 (rifampicina) (ver secção 4.5).

Mulheres com potencial para engravidar

Devido ao risco para o feto, o ozanimod é contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes. Antes do início do tratamento, as mulheres com potencial para engravidar terão de ser informadas do risco para o feto, terão de apresentar um teste de gravidez negativo e terão de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 3 meses após a descontinuação do tratamento (ver secções 4.3 e 4.6 e a informação que consta na lista de verificação do profissional de saúde).

Retorno da atividade da doença EM (reativação) após a descontinuação de ozanimod

Foram notificados casos raros de exacerbação grave da doença, incluindo a sua reativação, após a descontinuação de outro modulador dos recetores S1P. Deverá ter-se em consideração a possibilidade de exacerbação grave da doença após suspensão do tratamento com ozanimod. Os doentes devem ser observados para deteção de sinais relevantes de possível exacerbação da doença ou de regresso a um estado de elevada atividade da doença após descontinuação do ozanimod e o tratamento apropriado deve ser instituído conforme necessário.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito dos inibidores da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) sobre o ozanimod

A administração concomitante de ozanimod com ciclosporina, um inibidor potente da BCRP, não teve qualquer efeito sobre a exposição do ozanimod e dos seus principais metabolitos (CC112273 e CC1084037).

Efeito dos inibidores da CYP2C8 sobre o ozanimod

A coadministração de 600 mg de gemfibrozil (um inibidor potente da CYP2C8) duas vezes por dia, no estado de equilíbrio, e de uma dose única de 0,46 mg de ozanimod aumentou a exposição (AUC) dos principais metabolitos ativos em aproximadamente 47% a 69%. Devem ser tomadas precauções com a utilização concomitante do ozanimod com inibidores potentes da CYP2C8 (p. ex., gemfibrozil, clopidogrel).

Efeito dos indutores da CYP2C8 sobre o ozanimod

A coadministração de 600 mg de rifampicina (um indutor potente das CYP3A e P-gp e um indutor moderado da CYP2C8) uma vez por dia, no estado de equilíbrio, e de uma dose única de 0,92 mg de ozanimod, reduziu a exposição (AUC) dos principais metabolitos ativos em aproximadamente 60% através da indução da CYP2C8, o que pode resultar numa resposta clínica mais fraca. Não se recomenda a coadministração de indutores da CYP2C8 (p. ex., rifampicina) com o ozanimod (ver secção 4.4).

Efeito dos inibidores da monoamina oxidase (MAO) sobre o ozanimod

O potencial para a interação clínica com inibidores da MAO não foi estudado. Contudo, a coadministração com inibidores da MAO-B pode diminuir a exposição dos principais metabolitos ativos e pode resultar numa menor resposta clínica. Não se recomenda a coadministração de inibidores da MAO (p. ex., selegilina, fenelzina) com ozanimod (ver secção 4.4).

Efeitos do ozanimod sobre medicamentos que diminuem a frequência cardíaca ou a condução auriculoventricular (p. ex., bloqueadores beta ou antagonistas dos canais do cálcio)

Em indivíduos saudáveis, a administração de uma dose única de 0,23 mg de ozanimod com 80 mg de propranolol de ação prolongada uma vez por dia ou com 240 mg de diltiazem uma vez por dia, no estado de equilíbrio, não causou alterações adicionais clinicamente significativas na frequência cardíaca (FC) ou no intervalo PR em comparação com o propranolol ou com o diltiazem isolados. Devem ser tomadas precauções quando o ozanimod é iniciado em doentes submetidos a tratamento com um bloqueador beta ou com um antagonista dos canais do cálcio (ver secção 4.4). Os doentes medicados com outros medicamentos bradicardicos e com medicamentos antiarrítmicos (os quais têm sido associados a casos de *torsades de pointes* em doentes com bradicardia) não foram estudados com ozanimod.

Vacinação

A vacinação pode ser menos eficaz durante o tratamento com ozanimod e até 3 meses após este tratamento. A utilização de vacinas vivas atenuadas pode acarretar um risco de infeções e, portanto, deve ser evitada durante o tratamento com ozanimod e até 3 meses após este tratamento (ver secção 4.4).

Terapêuticas antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras não à base de corticosteroides

Não se devem coadministrar terapêuticas antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras não corticosteroides devido ao risco de efeitos aditivos sobre o sistema imunitário (ver secções 4.3 e 4.4).

População pediátrica

Os estudos de interação foram apenas realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção para mulheres

Zeposia é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes (ver secção 4.3). Por isso, antes de se iniciar o tratamento em mulheres com potencial para engravidar, tem de ser obtido um teste de gravidez negativo e deverá ser facultado aconselhamento relativo ao risco para o feto. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com ozanimod e durante 3 meses após a descontinuação do tratamento (ver secção 4.4).

Na lista de verificação do profissional de saúde são também incluídas medidas específicas. Estas medidas têm de ser implementadas antes de ozanimod ser prescrito às doentes e durante o tratamento.

Quando a terapêutica com ozanimod for suspensa para planeamento de uma gravidez, deve ser considerado um possível retorno da atividade da doença (ver secção 4.4).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de ozanimod em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo perda fetal e anomalias, nomeadamente malformações dos vasos sanguíneos, edema generalizado (anasarca) e testículos e vértebras mal posicionados (ver secção 5.3).

A esfingosina-1-fosfato é conhecida pelo seu envolvimento na formação vascular durante a embriogénese (ver secção 5.3).

Consequentemente, Zeposia é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). Zeposia deve ser suspenso 3 meses antes do planeamento de uma gravidez (ver secção 4.4). Se uma mulher engravidar durante o tratamento, Zeposia tem de ser descontinuado. Deve ser facultado aconselhamento médico relativamente ao risco de efeitos nocivos para o feto associados ao tratamento e devem ser realizados exames ecográficos.

Amamentação

O ozanimod/metabolitos são excretados no leite de animais tratados durante a lactação (ver secção 5.3). Devido ao potencial para reações adversas graves ao ozanimod/metabolitos em lactentes, as mulheres tratadas com ozanimod não devem amamentar.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre a fertilidade no ser humano. Em estudos em animais, não se observaram efeitos adversos sobre a fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Zeposia sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente (>5%) em períodos controlados dos estudos clínicos de EM e CU em adultos são nasofaringite, aumento da alanina aminotransferase (ALT) e aumento da gama-glutamyltransferase (GGT).

As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação estavam relacionadas com elevações das enzimas hepáticas (1,1%) nos estudos clínicos de EM. Os aumentos das enzimas hepáticas que levaram à descontinuação ocorreram em 0,4% dos doentes em estudos clínicos controlados na CU.

O perfil geral de segurança foi semelhante para os doentes com esclerose múltipla e colite ulcerosa.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas observadas em doentes tratados com ozanimod estão indicadas abaixo por classes de sistemas de órgãos (CSO) e frequência para todas as reações adversas. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada CSO e classe de frequência.

As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Tabela 2: Resumo tabelado de reações adversas notificadas em estudos clínicos na EM e CU

CSO	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Muito frequentes	Nasofaringite
	Frequentes	Faringite, infecção viral das vias respiratórias, infecção das vias urinárias*, herpes zoster, herpes simplex
	Raros	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Linfopenia
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea e urticária*)
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia
Afeções oculares	Pouco frequentes	Edema macular**
Cardiopatias	Frequentes	Bradicardia*
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão*†, hipotensão ortostática
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Aumento da alanina aminotransferase, aumento da gama-glutamilttransferase, aumento da bilirrubina, teste da função pulmonar anômalo***

* Pelo menos uma destas reações adversas foi notificada como grave.

† Inclui hipertensão, hipertensão essencial e aumento da tensão arterial (ver secção 4.4).

** Em doentes com fatores preexistentes (ver secção 4.4).

*** Incluindo diminuição do teste da função pulmonar, espirometria anômala, diminuição da capacidade vital forçada, diminuição da capacidade de difusão de monóxido de carbono, diminuição do volume expiratório forçado

Descrição de reações adversas selecionadas

Elevação das enzimas hepáticas

Em estudos clínicos na EM, ocorreram elevações da ALT até 5 vezes o limite superior dos valores normais (LSN) ou mais em 1,6% dos doentes tratados com 0,92 mg de ozanimod e em 1,3% dos doentes medicados com IFN β -1a IM. Ocorreram elevações 3 vezes o LSN em 5,5% dos doentes medicados com ozanimod e em 3,1% dos doentes medicados com IFN β -1a IM. O tempo mediano até à elevação 3 vezes o LSN foi de 6 meses. A maioria (79%) continuou o tratamento com ozanimod com os valores voltando a menos de 3 vezes o LSN em aproximadamente 2-4 semanas. O ozanimod foi descontinuado no caso de uma elevação confirmada superior a 5 vezes o LSN. No global, a taxa de descontinuação devida a elevações das enzimas hepáticas foi de 1,1% dos doentes com EM medicados com 0,92 mg de ozanimod e 0,8% dos doentes medicados com IFN β -1a IM.

Nos estudos clínicos na CU, ocorreram aumentos da ALT até 5 vezes o LSN ou mais em 0,9% dos doentes tratados com 0,92 mg de ozanimod e em 0,5% dos doentes que receberam placebo durante o período de indução, e em 0,9% e em nenhum dos doentes, respetivamente, no período de manutenção. No período de indução, ocorreram aumentos da ALT até 3 vezes o LSN ou mais em 2,6% dos doentes com CU tratados com 0,92 mg de ozanimod e em 0,5% dos doentes que receberam placebo, e em 2,3% e em nenhum dos doentes, respetivamente, no período de manutenção. Em estudos clínicos controlados e não controlados na CU, a maioria (96%) dos doentes com uma ALT superior a 3 vezes

o LSN continuaram o tratamento com ozanimod, tendo os valores regressado a menos de 3 vezes o LSN num prazo de, aproximadamente, 2 a 4 semanas.

De modo geral, a taxa de descontinuação devido a aumentos das enzimas hepáticas foi de 0,4% dos doentes tratados com 0,92 mg de ozanimod e nula em doentes que receberam placebo nos estudos clínicos controlados na CU.

Bradiarritmia

Após a dose inicial de 0,23 mg de ozanimod, a maior redução média da FC na posição sentada/supina, em relação ao valor inicial, ocorreu na Hora 5 do Dia 1 (diminuição de 1,2 bpm nos estudos clínicos na EM e de 0,7 bpm nos estudos clínicos na CU), regressando ao valor inicial na Hora 6. Com a continuação do aumento gradual da dose não se verificaram diminuições clinicamente relevantes da FC.

Em estudos clínicos na EM, foi notificada bradicardia em 0,5% dos doentes tratados com ozanimod *versus* 0% dos doentes tratados com IFN β -1a IM, no dia do início do tratamento (Dia 1). Depois do Dia 1, a incidência de bradicardia foi de 0,8% com o ozanimod *versus* 0,7% com o IFN β -1a IM (ver secção 5.1). A bradicardia experienciada pelos doentes foi, no geral, assintomática. Não se observaram frequências cardíacas abaixo dos 40 batimentos por minuto.

Em estudos clínicos na EM, notificou-se bloqueio auriculoventricular de primeiro grau em 0,6% (5/882) dos doentes medicados com ozanimod *versus* 0,2% (2/885) dos que foram tratados com IFN β -1a IM. Dos casos notificados com ozanimod, 0,2% foram notificados no Dia 1 e 0,3% foram notificados depois do Dia 1.

Em estudos clínicos na CU, durante o período de indução, foi notificada bradicardia no dia de início do tratamento (Dia 1) em 0,2% dos doentes tratados com ozanimod e em nenhum dos doentes tratados com placebo. Após o dia 1, foi notificada bradicardia em 0,2% dos doentes tratados com ozanimod. Não foi notificada bradicardia durante o período de manutenção.

Aumento da tensão arterial

Em estudos clínicos na EM, os doentes medicados com ozanimod tiveram um aumento médio de, aproximadamente, 1-2 mmHg na pressão sistólica acima do IFN β -1a IM, e, aproximadamente, 1 mmHg de pressão diastólica acima do IFN β -1a IM. O aumento da pressão sistólica foi inicialmente detetado cerca de 3 meses após o início do tratamento, permanecendo estável durante o mesmo. Foram notificados acontecimentos relacionados com hipertensão (hipertensão, hipertensão essencial e aumento da tensão arterial) como reação adversa em 4,5% dos doentes medicados com 0,92 mg de ozanimod e em 2,3% dos doentes medicados com IFN β -1a IM.

Nos estudos clínicos na UC, durante o período de indução, os doentes tratados com ozanimod tiveram um aumento médio de 1,4 mmHg na pressão sistólica em relação ao placebo (3,7 *versus* 2,3 mmHg) e de 1,7 mmHg na pressão diastólica em relação ao placebo (2,3 *versus* 0,6 mmHg). Durante o período de manutenção, os doentes tratados com ozanimod tiveram um aumento médio de 3,6 mmHg na pressão sistólica em relação ao placebo (5,1 *versus* 1,5 mmHg) e de 1,4 mmHg na pressão diastólica em relação ao placebo (2,2 *versus* 0,8 mmHg).

Foi notificada hipertensão como uma reação adversa em 1,2% dos doentes tratados com 0,92 mg de ozanimod e em nenhum dos doentes tratados com placebo, no período de indução. No período de manutenção, foi notificada hipertensão em 2,2% dos doentes em cada braço de tratamento. Foi notificada crise hipertensiva em dois doentes a receberem ozanimod, que recuperaram sem interrupção do tratamento e em um doente a receber placebo.

Redução da contagem de linfócitos no sangue

Em estudos clínicos na EM, 3,3% dos doentes, e em estudos clínicos controlados na CU, 3% dos doentes tiveram contagens de linfócitos inferiores a $0,2 \times 10^9/l$, que se resolveram em geral para valores superiores a $0,2 \times 10^9/l$, embora permanecessem em tratamento com ozanimod.

Infeções

Em estudos clínicos na EM, a taxa global de infeções (35%) com 0,92 mg de ozanimod foi semelhante à do IFN β -1a IM. A taxa global de infeções graves foi semelhante entre o ozanimod (1%) e o IFN β -1a IM (0,8%) nos estudos clínicos na EM.

Nos estudos clínicos na CU, durante o período de indução, a taxa global de infeções e a taxa de infeções graves nos doentes tratados com ozanimod ou placebo foram semelhantes (9,9% vs. 10,7% e 0,8% vs. 0,4%, respetivamente). Durante o período de manutenção, a taxa global de infeções nos doentes tratados com ozanimod foi mais elevada do que a dos doentes tratados com placebo (23% vs. 12%) e a taxa de infeções graves foi semelhante (0,9% vs. 1,8%).

O ozanimod aumentou o risco de infeções por herpes, infeções das vias aéreas superiores e infeções das vias urinárias.

Infeções por herpes

Em estudos clínicos na EM, o herpes zoster foi notificado como uma reação adversa em 0,6% dos doentes tratados com 0,92 mg de ozanimod e em 0,2% dos doentes medicados com IFN β -1a IM.

Nos estudos clínicos na CU, foi notificado herpes zoster em 0,4% dos doentes que receberam 0,92 mg de ozanimod e em nenhum dos doentes que receberam placebo no período de indução. No período de manutenção, foi notificado herpes zoster em 2,2% dos doentes que receberam 0,92 mg de ozanimod e em 0,4% dos doentes que receberam placebo. Nenhum destes casos foi grave ou disseminado.

Aparelho respiratório

Foram observadas reduções ligeiras, dependentes da dose, no volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1) e na capacidade vital forçada (FVC) com o tratamento com o ozanimod. Nos meses 3 e 12 do tratamento nos estudos clínicos em EM, as alterações medianas em relação aos valores iniciais do FEV1 (FVC) no grupo com 0,92 mg de ozanimod, foram de 0,07 l e - 0,1 l (- 0,05 l e - 0,065 l), respetivamente, com alterações menores em relação aos valores iniciais no grupo com IFN β -1a (FEV1: - 0,01 l e - 0,04 l, FVC: 0,00 l e -0,02 l).

De uma forma semelhante aos estudos clínicos na EM, foram observadas pequenas reduções médias nos testes de função pulmonar com o ozanimod face ao placebo (FEV1 e FVC) durante os estudos clínicos na CU, no período de indução. Não ocorreram reduções adicionais com o tratamento a longo prazo com o ozanimod no período de manutenção, e estas pequenas alterações nos testes de função pulmonar foram reversíveis em doentes reatorizados para o placebo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Em doentes com sobredosagem de ozanimod, monitorize para detetar sinais e sintomas de bradicardia, que pode incluir monitorização durante a noite. São necessárias determinações regulares da FC e da tensão arterial e devem ser efetuados ECGs (ver secções 4.4 e 5.1). A diminuição da FC induzida por ozanimod pode ser revertida utilizando isoprenalina ou atropina parentérica.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, imunossuppressores seletivos, código ATC: L04AA38

Mecanismo de ação

O ozanimod é um modulador potente dos recetores da esfingosina-1-fosfato (S1P), que se liga com alta afinidade aos recetores 1 e 5 da esfingosina-1-fosfato. O ozanimod tem atividade mínima, ou nenhuma atividade, sobre o S1P₂, S1P₃ e S1P₄. *In vitro*, o ozanimod e os seus principais metabolitos ativos demonstraram uma atividade e seletividade semelhantes para o S1P₁ e S1P₅. O mecanismo pelo qual o ozanimod exerce os seus efeitos terapêuticos na EM e CU é desconhecido, mas poderá envolver a diminuição da migração de linfócitos para o sistema nervoso central (SNC) e intestino. A redução de linfócitos na circulação periférica induzida pelo ozanimod tem efeitos diferenciais sobre as subpopulações de leucócitos, com maiores reduções nas células envolvidas na resposta imunitária adaptativa. O ozanimod tem um impacto mínimo sobre as células envolvidas na resposta imunitária inata, que contribuem para a imunovigilância.

O ozanimod é extensamente metabolizado no ser humano para formar vários metabolitos ativos circulantes, incluindo dois metabolitos principais (ver secção 5.2). No ser humano, aproximadamente, 94% da exposição das substâncias ativas totais circulantes é representada pelo ozanimod (6%) e pelos dois principais metabolitos, CC112273 (73%) e CC1084037 (15%) (ver secção 5.2).

Efeitos farmacodinâmicos

Redução dos linfócitos do sangue periférico

Em estudos clínicos na EM controlados com comparador ativo e CU controlados com placebo, as contagens médias de linfócitos diminuíram para aproximadamente 45% do valor inicial ao fim de 3 meses (contagem média aproximada de linfócitos no sangue de $0,8 \times 10^9/l$) e permaneceu estável durante o tratamento com ozanimod. Após a descontinuação de ozanimod na dose de 0,92 mg, a mediana do período de tempo até à recuperação dos linfócitos do sangue periférico para o intervalo de valores normais foi de aproximadamente 30 dias, tendo aproximadamente 80% a 90% dos doentes recuperado para os valores normais em 3 meses (ver secções 4.4 e 4.8).

Redução na calprotectina fecal (FCP)

Nos doentes com CU, o tratamento com ozanimod resultou numa diminuição do marcador inflamatório calprotectina fecal (FCP) durante o período de indução, que se manteve ao longo do período de manutenção.

Frequência e ritmo cardíacos

O ozanimod pode causar uma diminuição transitória da FC no início da administração (ver secções 4.4 e 4.8). Este efeito cronotrópico negativo está mecanisticamente relacionado com a ativação dos canais de potássio retificadores de influxo acoplados à proteína G (GIRK), através da estimulação dos recetores da S1P₁ pelo ozanimod e pelos seus metabolitos ativos provocando hiperpolarização celular e excitabilidade reduzida, com um efeito máximo sobre a FC 5 horas após a dose. Devido ao seu antagonismo funcional a nível dos recetores da S1P₁, um esquema de aumento gradual da dose com ozanimod na dose de 0,23 mg, seguida de 0,46 mg e de 0,92 mg dessensibiliza sucessivamente os canais de GIRK até ser atingida a dose de manutenção. Após o período de aumento gradual da dose, a FC volta aos valores iniciais com a continuação da administração de ozanimod.

Potencial para prolongar o intervalo QT

Num estudo rigoroso do intervalo QT, aleatorizado, controlado com um comparador positivo e com placebo, utilizando um regime de aumento gradual da dose durante 14 dias, nas doses de 0,23 mg por dia durante 4 dias, de 0,46 mg por dia durante 3 dias, de 0,92 mg por dia durante 3 dias e de 1,84 mg por dia durante 4 dias em indivíduos saudáveis, não se observou qualquer evidência de prolongamento do intervalo QTc, como demonstrado pelo limite superior do intervalo de confiança unilateral (IC) de 95% que foi inferior a 10 ms. A análise da concentração-QTc do ozanimod e dos principais metabolitos ativos CC112273 e CC1084037, utilizando os dados de outro estudo de fase 1, revelou o limite superior do IC 95% do QTc derivado de modelos (corrigido em relação ao placebo e aos valores iniciais) inferior a 10 ms nas concentrações máximas atingidas com doses de ozanimod $\geq 0,92$ mg uma vez por dia.

Eficácia e segurança clínicas

Esclerose múltipla

O ozanimod foi avaliado em dois ensaios clínicos aleatorizados, em dupla ocultação, com dupla simulação, em grupos paralelos, controlados com comparador ativo, com uma conceção e critérios de avaliação semelhantes, em doentes com EM recidivante-remittente (EMRR). O estudo 1 – SUNBEAM, consistiu num estudo de um ano com doentes que continuaram o tratamento atribuído para além do 12.º mês até que o último doente incluído completasse o estudo. O estudo 2 – RADIANCE consistiu num estudo de dois anos.

A dose de ozanimod foi de 0,92 mg e de 0,46 mg administrados por via oral uma vez por dia, com uma dose inicial de 0,23 mg nos dias 1-4, seguida de um aumento gradual para 0,46 mg nos dias 5-7 e, no dia 8 e em diante receberam a dose atribuída. A dose de IFN β -1a, o comparador ativo, foi de 30 mcg administrados por via intramuscular, uma vez por semana.

Os dois estudos incluíram doentes com doença ativa definida como tendo, pelo menos, uma recidiva no ano anterior ou uma recidiva nos dois anos anteriores com evidência de, pelo menos, uma lesão realçada pelo gadolínio (GdE) no ano anterior e tinham uma pontuação pela Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) de 0 a 5,0.

As avaliações neurológicas foram realizadas no início dos estudos, em intervalos de 3 meses e na altura de suspeita de uma recidiva. As RMs foram realizadas no início (Estudos 1 e 2), ao fim de 6 meses (SUNBEAM), ao fim de 1 ano (Estudos 1 e 2) e ao fim de 2 anos (RADIANCE).

O critério de avaliação primário, tanto no SUNBEAM como no RADIANCE, foi a taxa anual de recidivas (TAR) durante o período de tratamento (no mínimo de 12 meses) no SUNBEAM e 24 meses no RADIANCE. Os principais critérios de avaliação secundários incluíram 1) o número de lesões hiperintensas em T2, novas ou aumentadas, por RM durante 12 e 24 meses, 2) o número de lesões GdE em T1 por RM ao fim de 12 meses e de 24 meses e 3) o período de tempo até à progressão confirmada da incapacidade, definida como o aumento de pelo menos 1 ponto desde a pontuação inicial pela EDSS que persistiu durante 12 semanas. A progressão confirmada da incapacidade foi avaliada de forma prospetiva numa análise agrupada dos Estudos 1 e 2.

No estudo SUNBEAM, 1.346 doentes foram aleatorizados para receberem 0,92 mg de ozanimod ($n = 447$), 0,46 mg de ozanimod ($n = 451$) ou IFN β -1a IM ($n = 448$); completaram o estudo 94% dos doentes tratados com 0,92 mg de ozanimod, 94% dos doentes tratados com 0,46 mg de ozanimod e 92% dos doentes tratados com IFN β -1a IM. No estudo RADIANCE, 1.313 doentes foram aleatorizados para receberem 0,92 mg de ozanimod ($n = 433$), 0,46 mg de ozanimod ($n = 439$) ou IFN β -1a IM ($n = 441$); completaram o estudo 90% dos doentes tratados com 0,92 mg de ozanimod, 85% dos doentes tratados com 0,46 mg de ozanimod e 85% dos doentes tratados com IFN β -1a IM. Os doentes incluídos nos dois estudos tinham uma idade média de 35,5 anos (intervalo de 18-55), 67% eram do sexo feminino e o tempo médio desde o início da EM foi de 6,7 anos. A pontuação mediana pela EDSS no início dos estudos foi de 2,5; aproximadamente um terço dos doentes tinham sido tratados com uma terapêutica modificadora da doença (DMT), que consistiu predominantemente no interferão ou no acetato de glatirâmero. No início, o número médio de recidivas no ano anterior foi de 1,3, e 45% dos doentes tinham uma ou mais lesões realçadas pelo Gd em T1 (média de 1,7).

Os resultados relativos ao estudo SUNBEAM e ao estudo RADIANCE são apresentados na Tabela 3.

Foi demonstrada a eficácia para 0,92 mg de ozanimod, com o efeito das doses observado nos critérios de avaliação dos estudos sendo indicado na Tabela 3. A demonstração da eficácia para 0,46 mg foi menos robusta dado que esta dose não apresentou um efeito significativo relativamente ao critério de avaliação primário em RADIANCE, quando se considera a estratégia preferida do modelo binomial negativo.

Tabela 3: Critérios de avaliação principais clínicos e por RM em doentes com EMR do Estudo 1 - SUNBEAM e do Estudo 2 - RADIANCE

Critérios de avaliação	SUNBEAM (≥1 ano)*		RADIANCE (2 anos)	
	Ozanimod 0,92 mg (n=447) %	IFN β-1a IM 30 mcg (n=448) %	Ozanimod 0,92 mg (n=433) %	IFN β-1a IM 30 mcg (n=441) %
Critérios de avaliação clínicos				
Taxa anual de recidivas (critério de avaliação primário)	0,181	0,350	0,172	0,276
Redução relativa	48% (p<0,0001)		38% (p<0,0001)	
Proporção sem recidivas**	78% (p=0,0002) ¹	66%	76% (p=0,0012) ¹	64%
Proporção com progressão confirmada da incapacidade (PCI) aos 3 meses† ² Razão de risco (IC 95%)	7,6% ozanimod vs. 7,8% IFN β-1a IM 0,95 (0,679; 1,330)			
Proporção com PCI aos 6 meses† ^{2#} Razão de risco (IC 95%)	5,8% ozanimod vs. 4,0% IFN β-1a IM 1,413 (0,922; 2,165)			
Critérios de avaliação por RM				
Número médio de lesões hipertensas em T2, novas ou aumentadas, por RM ³	1,465	2,836	1,835	3,183
Redução relativa	48% (p<0,0001)		42% (p<0,0001)	
Número médio de lesões realçadas por Gd em T1 ⁴	0,160	0,433	0,176	0,373
Redução relativa	63% (p<0,0001)		53% (p=0,0006)	

* A duração média foi de 13,6 meses.

** O valor nominal de p para os critérios de avaliação não foi incluído nos testes hierárquicos e não foi ajustado para a multiplicidade.

† Progressão da incapacidade definida como o aumento de 1 ponto na EDSS confirmada 3 meses ou 6 meses mais tarde

Numa análise *post-hoc* da PCI aos 6 meses que incluiu dados do prolongamento em aberto (Estudo 3), verificou-se que a FC (IC 95%) foi de 1,040 (0,730; 1,482).

¹ Teste do *log rank*

² Análise agrupada planeada prospetivamente dos Estudos 1 e 2.

³ Durante 12 meses no Estudo 1 e durante 24 meses no Estudo 2

⁴ Aos 12 meses no Estudo 1 e aos 24 meses no Estudo 2

Tanto no SUNBEAM como no RADIANCE, o tratamento com 0,92 mg de ozanimod resultou em reduções, desde o início, do volume cerebral normalizado em alteração percentual média comparado com IFN beta-1a IM (respetivamente, -0,41% versus -0,61% e -0,71% versus -0,94%, valor nominal de p <0,0001 em ambos os estudos).

Os estudos incluíram doentes nunca tratados e doentes previamente tratados com uma TMD com doença ativa, conforme definida pelas características clínicas ou imagiológicas. As análises *post-hoc* das populações de doentes com níveis iniciais diferentes de atividade da doença, incluindo doença ativa e altamente ativa, revelaram que a eficácia do ozanimod nos critérios de avaliação clínicos e por RM foi consistente com a população global.

Dados a longo prazo

Os doentes que completaram a Fase 3 dos estudos SUNBEAM e RADIANCE podiam entrar num estudo de extensão sem ocultação (Estudo 3 - DAYBREAK). Dos 751 doentes inicialmente aleatorizados para 0,92 mg de ozanimod e tratados até 3 anos, a TAR (ajustada) foi de 0,124 após o segundo ano de tratamento.

Colite ulcerosa

A eficácia e segurança do ozanimod foram avaliadas em dois estudos clínicos multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo [TRUENORTH-I (período de indução) e TRUENORTH-M (período de manutenção)] em doentes adultos, com menos de 75 anos de idade, com colite ulcerosa moderada a gravemente ativa. Os doentes incluídos no estudo TRUENORTH-I foram aleatorizados na proporção 2:1 para 0,92 mg de ozanimod ou placebo. O período de indução de 10 semanas (TRUENORTH-I) foi seguido de um período de manutenção da retirada, aleatorizado, de 42 semanas (TRUENORTH-M), durante um total de 52 semanas de tratamento. O ozanimod foi administrado em monoterapia (i.e., sem utilização concomitante de agentes biológicos e/ou imunossuppressores não corticosteroides) para a CU.

O estudo incluiu doentes com colite ulcerosa moderada a gravemente ativa definida, no início do estudo (semana 0), como uma pontuação Mayo de 6 a 12, incluindo uma subpontuação Mayo ≥ 2 para a endoscopia.

TRUENORTH-I (estudo de indução)

No TRUENORTH-I, os doentes foram aleatorizados para 0,92 mg de ozanimod administrado oralmente, uma vez por dia (n=429), ou para placebo (n=216), iniciado com uma titulação da dose (ver secção 4.2). Os doentes receberam concomitantemente aminosalicilatos (p. ex. mesalazina 71%, sulfassalazina 13%) e/ou corticosteroides orais (33%) a uma dose estável, antes e durante o período de indução.

Trinta por cento (30%) dos doentes tiveram uma resposta inadequada, perda da resposta ou intolerância aos anti-TNF. Destes doentes com terapêutica biológica prévia, 63% receberam pelo menos dois ou mais medicamentos biológicos, incluindo anti-TNF; 36% falharam sempre na resposta a pelo menos um anti-TNF; 65% perderam a resposta a um anti-TNF; 47% receberam um bloqueador do recetor da integrina (p. ex. vedolizumab); Quarenta e um por cento (41%) dos doentes falharam e/ou foram intolerantes aos imunomoduladores. No início do estudo, os doentes tinham uma pontuação Mayo mediana de 9, com 65% dos doentes com uma pontuação menor ou igual a 9 e 35% com maior do que 9.

O critério de avaliação primário foi a remissão clínica na semana 10 e os critérios de avaliação secundários mais importantes na semana 10 foram a resposta clínica, a melhoria endoscópica e cicatrização da mucosa.

Uma proporção significativamente maior dos doentes tratados com ozanimod atingiram remissão clínica, resposta clínica, melhoria endoscópica e cicatrização da mucosa, quando comparado com o placebo na semana 10, tal como demonstrado na Tabela 4.

Tabela 4: Proporção de doentes que atingiram os critérios de avaliação de eficácia no período de indução do estudo TRUENORTH-I (na semana 10)

	0,92 mg de ozanimod (N=429)		Placebo (N=216)		Diferença entre tratamentos % ^a (IC 95%)
	n	%	n	%	
Remissão clínica^b	79	18%	13	6%	12% (7,5; 17,2)^f
Sem exposição anterior a anti-TNF	66/299	22%	10/151	7%	
Exposição anterior a anti-TNF	13/130	10%	3/65	5%	
Resposta clínica^c	205	48%	56	26%	22% (14,4; 29,3)^f
Sem exposição anterior a anti-TNF	157/299	53%	44/151	29%	
Exposição anterior a anti-TNF	48/130	37%	12/65	19%	
Melhoria endoscópica^d	117	27%	25	12%	16% (9,7; 21,7)^f
Sem exposição anterior a anti-TNF	97/299	32%	18/151	12%	
Exposição anterior a anti-TNF	20/130	15%	7/65	11%	
Cicatrização da mucosa^e	54	13%	8	4%	9% (4,9; 12,9)^g
Sem exposição anterior a anti-TNF	47/299	16%	6/151	4%	
Exposição anterior a anti-TNF	7/130	5%	2/65	3%	

IC = intervalo de confiança; TNF = fator de necrose tumoral.

^a Diferença entre tratamentos (ajustada para os fatores de estratificação de exposição anterior a bloqueadores do TNF e utilização de corticosteroides no início do estudo).

^b A remissão clínica é definida como: RBS = 0, SFS ≤ 1 (e uma diminuição ≥ 1 ponto da SFS inicial), e subpontuação de endoscopia ≤ 1 ponto sem friabilidade.

^c A resposta clínica é definida como uma diminuição face ao valor inicial da pontuação Mayo de 9 pontos ≥ 2 pontos e ≥ 35%, e uma diminuição face ao valor inicial na RBS ≥ 1 ponto ou uma RBS absoluta ≤ 1 ponto.

^d A melhoria endoscópica é definida como uma pontuação endoscópica Mayo ≤ 1 sem friabilidade.

^e A cicatrização da mucosa é definida como uma pontuação endoscópica Mayo ≤ 1 ponto sem friabilidade e remissão histológica (pontuação de Geboes < 2,0, indicando ausência de neutrófilos nas criptas epiteliais ou lâmina própria, sem aumento de eosinófilos e sem destruição das criptas, erosões, ulcerações ou tecido de granulação).

^f p<0,0001.

^g p<0,001.

Subpontuações de hemorragia retal (RBS) e frequência de dejeções (SFS)

Foram observadas diminuições nas subpontuações de hemorragia retal e frequência das dejeções logo desde a semana 2 (ou seja, 1 semana após concluírem a titulação da dose exigida de 7 dias) nos doentes tratados com ozanimod. Uma proporção significativamente superior, em termos nominais, de indivíduos atingiu remissão sintomática, definida como RBS=0 e SFS ≤ 1 e uma diminuição ≥ 1 desde o início do estudo, com ozanimod 0.92 mg do que com o placebo na semana 5 (27% versus 15%) e na semana 10 do período de indução (37,5% versus 18,5%).

Os doentes que tiveram uma diminuição da SFS e/ou RBS de pelo menos 1 ponto em relação ao início do estudo mas que não atingiram resposta clínica ou remissão clínica na semana 10 do TRUENORTH-I, tiveram um aumento da taxa de remissão sintomática após 5 semanas adicionais de tratamento com ozanimod, 21% (26/126). A taxa de remissão sintomática nestes doentes continuou a aumentar ao longo de 46 semanas adicionais de tratamento, 50% (41/82).

TRUENORTH-M (estudo de manutenção)

Para serem aleatorizados para o tratamento no estudo de manutenção (TRUENORTH-M), os doentes tinham de ter recebido 0,92 mg de ozanimod e estar em resposta clínica na semana 10 do período de indução.

Os doentes podiam ter vindo do estudo TRUENORTH-I ou de um grupo que recebeu 0,92 mg de ozanimod sem ocultação. Os doentes foram (re)aleatorizados em dupla ocultação (1:1) para receber 0,92 mg de ozanimod (n=230) ou placebo (n=227) durante 42 semanas. A duração total do estudo foi de 52 semanas, incluindo os períodos de indução e de manutenção. As avaliações de eficácia foram realizadas na semana 52. Foi necessária terapêutica concomitante com aminosalicilatos para que permanecessem estáveis até à semana 52. Os doentes com corticosteróides concomitantes tinham de reduzir a sua dose ao entrarem no período de manutenção.

À entrada no estudo, 35% dos doentes estavam em remissão clínica, 29% dos doentes estavam a tomar corticosteroides e 31% dos doentes tinham sido tratados anteriormente com anti-TNF.

Tal como indicado na Tabela 5, o critério de avaliação primário foi a proporção de doentes em remissão clínica na semana 52. Os critérios de avaliação secundários chave na semana 52 foram a proporção de doentes com resposta clínica, melhoria endoscópica, manutenção de remissão clínica na semana 52 no grupo de doentes em remissão na semana 10, remissão clínica sem corticosteroides, cicatrização da mucosa e remissão clínica duradoura.

Tabela 5: Proporção de doentes que atingiram os critérios de avaliação de eficácia no período de manutenção no estudo TRUENORTH-M (na semana 52)

	0,92 mg de ozanimod (N=230)		Placebo (N=227)		Diferença entre tratamentos % ^a (95% CI)
	n	%	n	%	
Remissão clínica^b	85	37%	42	19%	19% (10,8; 26,4)ⁱ
Sem exposição anterior a bloqueadores do TNF	63/154	41%	35/158	22%	
Exposição anterior a anti-TNF	22/76	29%	7/69	10%	
Resposta clínica^c	138	60%	93	41%	19% (10,4; 28,0)ⁱ
Sem exposição anterior a anti-TNF	96/154	62%	76/158	48%	
Exposição anterior a anti-TNF	42/76	55%	17/69	25%	
Melhoria endoscópica^d	105	46%	60	26%	19% (11,0; 27,7)^j
Sem exposição anterior a anti-TNF	77/154	50%	48/158	30%	
Exposição anterior a anti-TNF	28/76	37%	12/69	17%	
Manutenção da remissão clínica na semana 52 no subconjunto de doentes em remissão na semana 10^e	41/79	52%	22/75	29%	24% (9,1; 38,6)^k
Sem exposição anterior a anti-TNF	37/64	58%	19/58	33%	
Exposição anterior a anti-TNF	4/15	27%	3/17	18%	
Remissão clínica sem esteroides^f	73	32%	38	17%	15% (7,8; 22,6)^j
Sem exposição anterior a anti-TNF	55/154	36%	31/158	20%	
Exposição anterior a anti-TNF	18/76	24%	7/69	10%	
Cicatrização da mucosa^g	68	30%	32	14%	16% (8,2; 22,9)^j

	0,92 mg de ozanimod (N=230)		Placebo (N=227)		Diferença entre tratamentos % ^a (95% CI)
	n	%	n	%	
Sem exposição anterior a anti-TNF	51/154	33%	28/158	18%	
Exposição anterior a anti-TNF	17/76	22%	4/69	6%	
Remissão clínica duradoura^h	41	18%	22	10%	8% (2,8; 13,6)^l
Sem exposição anterior a anti-TNF	37/154	24%	19/158	12%	
Exposição anterior a bloqueadores do TNF	4/76	5%	3/69	4%	

IC = intervalo de confiança; TNF = fator de necrose tumoral.

^a Diferença entre tratamentos (ajustada para os fatores de estratificação de remissão clínica e utilização concomitante de corticosteroides na semana 10).

^b A remissão clínica é definida como: RBS = 0 pontos, SFS ≤ 1 ponto (e uma diminuição ≥ 1 ponto da SFS inicial), e subpontuação de endoscopia ≤ 1 ponto sem friabilidade.

^c A resposta clínica é definida como: uma diminuição face ao valor inicial da pontuação Mayo de 9 pontos ≥ 2 pontos e ≥ 35%, e uma diminuição face ao valor inicial na RBS ≥ 1 ponto ou uma RBS absoluta ≤ 1 ponto.

^d A melhoria endoscópica é definida como: uma subpontuação de endoscopia ≤ 1 ponto sem friabilidade.

^e Manutenção da remissão é definida como remissão clínica na semana 52 no subconjunto de doentes em remissão clínica na semana 10.

^f A remissão sem corticosteroides é definida como remissão clínica na semana 52 sem uso de corticosteroides por um período ≥ 12 semanas.

^g A cicatrização da mucosa é definida como uma pontuação endoscópica Mayo ≤ 1 sem friabilidade e remissão histológica (pontuação de Geboes < 2,0 indicando ausência de neutrófilos nas criptas epiteliais ou lâmina própria, sem aumento de eosinófilos e sem destruição das criptas, erosões, ulcerações ou tecido de granulação < 2,0).

^h A remissão clínica duradoura é definida como remissão clínica na semana 10 e na semana 52 em todos os participantes que entraram no período de manutenção.

ⁱ p<0,0001.

^j p<0,001.

^k p=0,0025.

^l p=0,0030

Cicatrização da mucosa sem esteroides e remissão sintomática sem esteroides (2 componentes)

Uma proporção significativamente superior de doentes tratada continuamente com 0,92 mg de ozanimod *versus* reateorização para placebo atingiram remissão sintomática sem corticosteroides (pelo menos 12 semanas) (42,2% ozanimod *versus* 30,4% placebo) e melhoria endoscópica sem corticosteroides (pelo menos 12 semanas) (40,0% ozanimod *versus* 23,3% placebo) na semana 52.

Remissão histológica na semana 10 e semana 52

A remissão histológica (definida como índice de pontuação de Geboes < 2,0 pontos) foi avaliada na semana 10 do TRUENORTH-I e na semana 52 do TRUENORTH-M. Na semana 10, uma proporção significativamente maior de doentes tratados com 0,92 mg de ozanimod obteve remissão histológica (18%) quando comparados com os doentes tratados com placebo (7%). Na semana 52, a manutenção deste efeito foi observada numa proporção significativamente maior de doentes em remissão histológica em doentes tratados com 0,92 mg de ozanimod (34%) quando comparados com os doentes tratados com placebo (16%).

Dados a longo prazo

Os doentes que não obtiveram resposta clínica no final do período de indução, perderam a resposta no período de manutenção ou que completaram o estudo TRUENORTH foram elegíveis para entrarem num estudo de extensão sem ocultação e receberam 0,92 mg de ozanimod. Entre os doentes que entraram para o estudo de extensão sem ocultação, a remissão clínica, resposta clínica, melhoria endoscópica e remissão sintomática geralmente mantiveram-se até à semana 142. Não foram identificadas novas questões de segurança neste estudo de extensão em doentes com colite ulcerosa (com uma duração média de tratamento de 22 meses).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ozanimod em um ou mais subgrupos da população pediátrica em EM e CU (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O ozanimod é extensamente metabolizado no ser humano para formar vários metabolitos ativos circulantes, incluindo dois metabolitos ativos principais, CC112273 e CC1084037, com atividade e seletividade para o S1P₁ e o S1P₅ semelhantes às do composto de origem. A concentração plasmática máxima (C_{max}) e a área sob a curva (AUC) do ozanimod, CC112273 e CC1084037, aumentaram proporcionalmente no intervalo de doses de ozanimod de 0,46 mg a 0,92 mg (0,5 a 1 vezes a dose recomendada). Após a administração de doses múltiplas, aproximadamente, 94% da exposição das substâncias ativas totais circulantes são representados pelo ozanimod (6%), CC112273 (73%) e CC1084037 (15%). Numa dose de 0,92 mg, administrada por via oral uma vez por dia, na EMRR, a média geométrica [coeficiente de variação (CV%)] da C_{max} e da AUC_{0-24h} no estado de equilíbrio foi, respetivamente, de 231,6 pg/ml (37,2%) e de 4.223 pg*h/ml (37,7%) para o ozanimod e, respetivamente, de 6.378 pg/ml (48,4%) e de 132.861 pg*h/ml (45,6%) para o CC112273. A C_{max} e a AUC_{0-24h} do CC1084037 correspondem a, aproximadamente, 20% das do CC112273. Os fatores que afetam o CC112273 aplicam-se ao CC1084037 dado que são metabolitos interconvertíveis. A análise farmacocinética da população indicou que não ocorreram diferenças significativas nestes parâmetros farmacocinéticos em doentes com EM ou CU recidivante.

Absorção

O T_{max} do ozanimod é de aproximadamente 6–8 horas. O T_{max} do CC112273 é de aproximadamente 10 horas.

A administração do ozanimod com uma refeição com um teor elevado em gorduras e altamente calórica não tem qualquer efeito na exposição do ozanimod (C_{max} e AUC). Por conseguinte, o ozanimod pode ser tomado independentemente das refeições.

Distribuição

O volume de distribuição aparente médio (CV%) do ozanimod (V_z/F) foi de 5.590 l (27%), indicando uma distribuição extensa nos tecidos. A ligação do ozanimod às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 98,2%. A ligação de CC112273 e CC1084037 às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 99,8% e 99,3%, respetivamente.

Biotransformação

O ozanimod é consideravelmente metabolizado através de múltiplas vias de biotransformação, incluindo a aldeído-desidrogenase e álcool-desidrogenase (ALDH/ADH), as isoformas (CYP) 3A4 e 1A1 do citocromo P450 e a microflora intestinal, e nenhum sistema enzimático único predomina no metabolismo global. Após a administração de doses repetidas, as AUCs dos dois principais metabolitos ativos, CC112273 e CC1084037, excedem a AUC do ozanimod, respetivamente, 13 vezes e 2,5 vezes. Estudos *in vitro* indicaram que a monoamina oxidase B (MAO-B) é responsável pela formação do CC112273 (através de um metabolito ativo intermédio de menor importância, o RP101075) enquanto a CYP2C8 e as oxido-redutases estão envolvidas no metabolismo do CC112273. O CC1084037 forma-se diretamente a partir do CC112273 e é sujeito a um metabolismo reversível dando origem ao CC112273. A interconversão entre estes dois metabolitos ativos é mediada por carbonil-redutases (CBR), pela aldo-ceto redutase (AKR) 1C1/1C2 e/ou pelas 3 β - e 11 β -hidroxisteroide desidrogenase (HSD).

Eliminação

A depuração oral aparente média (CV%) do ozanimod foi de aproximadamente 192 l/h (37%). A semivida ($t_{1/2}$) plasmática média (CV%) do ozanimod foi de aproximadamente 21 horas (15%). O estado de equilíbrio do ozanimod foi atingido em 7 dias, sendo a razão de acumulação estimada de aproximadamente 2, após administração oral repetida de 0,92 mg uma vez por dia.

A semivida ($t_{1/2}$) efetiva média (CV%) baseada em modelos do CC112273 foi de aproximadamente 11 dias (104%) em doentes com EMR, sendo o tempo médio (CV%) até atingir o estado de equilíbrio de aproximadamente 45 dias (45%) e a razão de acumulação de aproximadamente 16 (101%), indicando a predominância de CC112273 em relação ao ozanimod. Os níveis plasmáticos de CC112273 e do seu metabolito interconversível direto CC1084037 diminuíram em paralelo na fase terminal, produzindo uma $t_{1/2}$ semelhante para os dois metabolitos. Prevê-se que a obtenção do estado de equilíbrio e a razão de acumulação de CC1084037 sejam semelhantes às de CC112273.

Após uma dose oral única de 0,92 mg de [^{14}C]-ozanimod, aproximadamente 26% e 37% da radioatividade foi recuperada, respetivamente, na urina e nas fezes, principalmente composta por metabolitos inativos. As concentrações de ozanimod, CC112273 e CC1084037 na urina foram insignificantes, indicando que a depuração renal não constitui uma via de excreção importante para o ozanimod, CC112273 e CC1084037.

Farmacocinética em grupos específicos de doentes

Compromisso renal

Num ensaio específico de compromisso renal, após uma dose oral única de 0,23 mg de ozanimod, as exposições (AUC_{last}) do ozanimod e do CC112273 foram cerca de 27% mais elevada e 23% mais baixa, respetivamente, em doentes com doença renal em fase terminal (n=8) em comparação com doentes com função renal normal (n=8). Com base neste ensaio, o compromisso renal não teve efeitos clinicamente importantes na farmacocinética do ozanimod ou do CC112273. Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Num ensaio específico de compromisso hepático, após uma dose oral única de 0,23 mg de ozanimod, as exposições (AUC_{last}) do ozanimod e do CC112273 foram cerca de 11% e 31% mais baixas, respetivamente, em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A; n=8) em comparação com doentes com função hepática normal (n=7). As exposições (AUC_{last}) do ozanimod e do CC112273 foram, respetivamente, cerca de 27% mais elevada e 33% mais baixa, em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B; n=8) em comparação com doentes com função hepática normal (n=8). Não se considerou que estas diferenças fossem clinicamente significativas. A farmacocinética do ozanimod não foi avaliada em doentes com compromisso hepático grave. Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Classes A e B de Child-Pugh). A utilização em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) é contraindicada (ver secção 4.3).

Idosos

A análise farmacocinética da população demonstrou que a exposição no estado estacionário (AUC) de CC112273 em doentes com mais de 65 anos de idade foi aproximadamente 3 – 4% superior à dos doentes com idades entre os 45 e 65 anos, e 27% superior à dos doentes adultos com menos de 45 anos de idade. Não existe uma diferença significativa na farmacocinética de doentes idosos.

População pediátrica

Não existem dados disponíveis sobre a administração de ozanimod a doentes pediátricos ou adolescentes (<18 anos de idade).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade de dose repetida no ratinho (até 4 semanas), no rato (até 26 semanas) e no macaco (até 39 semanas), o ozanimod afetou de forma marcada o sistema linfóide (linfopenia, atrofia linfóide e resposta reduzida dos anticorpos), aumentou os pesos dos pulmões e a incidência de infiltrados alveolares mononucleares, o que é consistente com a sua atividade primária nos recetores S1P₁ (ver secção 5.1). Nos níveis de efeitos adversos não observados, nos estudos de toxicidade crónica, as exposições sistémicas aos metabolitos principais ativos e persistentes, desproporcionados, humanos CC112273 e CC1084037 (ver secção 5.2), e até as substâncias ativas humanas totais (ozanimod combinado com os metabolitos indicados), foram mais baixas do que as esperadas em doentes com a dose humana máxima de 0,92 mg de ozanimod.

Genotoxicidade e carcinogenicidade

O ozanimod e os seus metabolitos principais ativos humanos não revelaram potencial genotóxico *in vitro* e *in vivo*.

O ozanimod foi avaliado relativamente à carcinogenicidade no bioensaio de 6 meses no ratinho Tg.rasH2 e no bioensaio de dois anos no rato. No bioensaio de dois anos no rato, não se observaram tumores relacionados com o tratamento em qualquer uma das doses de ozanimod. Contudo, a exposição dos metabolitos na dose mais elevada testada foi 62% da exposição humana para o CC112273 e 18% da exposição humana para CC1084037, com a dose clínica máxima de 0,92 mg de ozanimod.

No estudo de 6 meses com ratinhos Tg.rasH2, observou-se um aumento de hemangiossarcomas de modo estatisticamente significativo e relacionado com a dose. Com a dose baixa (8 mg/kg/dia), a incidência de hemangiossarcomas aumentou de forma estatisticamente significativa em machos e aumentou em machos e fêmeas com os níveis de doses intermédia e elevada (25 mg/kg/dia e 80 mg/kg/dia) em comparação com os controlos concorrentes. Em contraste com o rato e o ser humano, o agonismo relativo ao recetor da S1P₁ no ratinho resulta na produção contínua de fator 2 do crescimento placentar (PLGF2) e, subsequentemente, de mitoses persistentes das células endoteliais vasculares, produzindo potencialmente os hemangiossarcomas, específicos da espécie, observados com os agonistas da S1P₁. Consequentemente, os hemangiossarcomas relacionados com o agonismo do S1P₁ em ratinhos poderão ser específicos da espécie e não indicativos de um risco para os humanos.

Não se observaram outros tumores relacionados com o tratamento em qualquer das doses no estudo com ratinhos Tg.rasH2. Na dose mais baixa testada, a exposição de ratinhos Tg.rasH2 aos dois principais metabolitos humanos ativos foi 2,95 vezes superior à exposição humana na dose clínica máxima de 0,92 mg de ozanimod para o CC112273 e 1,4 vezes superior para o CC1084037.

Toxicidade reprodutiva

O ozanimod não teve qualquer efeito na fertilidade masculina e feminina até uma exposição sistémica, aproximadamente, 150 vezes superior à das substâncias ativas totais (ozanimod combinado e os metabolitos CC112273 e CC1084037) na dose máxima no humano de 0,92 mg de ozanimod.

O desenvolvimento embriofetal foi adversamente afetado pelo tratamento materno com ozanimod, com margens de segurança baixas (ratos) ou nulas (coelhos), com base na comparação de exposições sistémicas às substâncias ativas totais, resultando em embriofetividade e teratogenicidade (edema generalizado/anasarca e testículos mal posicionados em ratos, e vértebras caudais mal posicionadas e malformações dos grandes vasos em coelhos). Os achados vasculares no rato e coelho são consistentes com a farmacologia esperada do S1P₁.

O desenvolvimento pré e pós-natal não foi afetado pela administração de ozanimod até uma exposição sistémica 5,6 vezes superior das substâncias ativas totais com a dose máxima no humano de 0,92 mg de ozanimod. O ozanimod e os seus metabolitos estavam presentes no leite de rato.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Croscarmelose sódica
Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula

Zeposia 0,23 mg e 0,46 mg

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro preto (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Zeposia 0,92 mg

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172).

Tinta de impressão

Goma-laca (E904)
Óxido de ferro preto (E172)
Propilenoglicol (E1520)
Solução de amônia concentrada (E527)
Hidróxido de potássio (E525)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de cloreto de polivinilo (pVC) / policlorotrifluoroetileno (PCTFE) / folha de alumínio.

Embalagem de início do tratamento: Zeposia 0,23 mg e 0,46 mg

Apresentação de 7 cápsulas (4 x 0,23 mg, 3 x 0,46 mg).

Embalagem de manutenção: Zeposia 0,92 mg

Apresentação de 28 ou 98 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Embalagem de início de tratamento - Zeposia 0,23 mg / 0,46 mg cápsulas

EU/1/20/1442/001 (Apresentação de 7 cápsulas).

Embalagem de manutenção - Zeposia 0,92 mg cápsulas

EU/1/20/1442/002 (Apresentação de 28 cápsulas)

EU/1/20/1442/003 (Apresentação de 98 cápsulas)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de maio de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

Antes do lançamento de Zeposia® em cada Estado Membro, o titular da autorização de introdução no mercado (AIM) tem de chegar a acordo sobre o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

O Titular da AIM deverá garantir que, em cada Estado-Membro (EM) onde Zeposia for comercializado, todos os Profissionais de Cuidados de Saúde que pretendam prescrever Zeposia têm acesso ao Pacote Informativo para o Profissional de Saúde, o qual contém o seguinte:

- Informações sobre onde encontrar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) mais recente;
- Lista de verificação para o Profissional de Saúde;
- Guia do doente/prestador de cuidados;
- Cartão de advertência do doente específico para a gravidez.

Lista de Verificação para o Profissional de Saúde

A lista de verificação do profissional de saúde deverá conter as seguintes mensagens principais:

- Aumento gradual da dose no início do tratamento
 - Iniciar o tratamento com 0,23 mg uma vez por dia nos Dias 1-4, depois aumentar a dose para 0,46 mg uma vez por dia nos Dias 5-7. Após o aumento gradual da dose durante 7 dias, a dose uma vez por dia é de 0,92 mg, com início no Dia 8.
- Reinício da terapêutica após a interrupção do tratamento
 - Recomenda-se o mesmo regime de aumento gradual da dose descrito acima quando o tratamento é interrompido durante:
 - 1 ou mais dias nos primeiros 14 dias de tratamento.
 - mais do que 7 dias consecutivos entre o Dia 15 e o Dia 28 do tratamento.
 - mais do que 14 dias consecutivos depois do Dia 28 do tratamento.
- Se a interrupção do tratamento tiver sido de duração menor às indicadas acima, o tratamento deve continuar com a dose seguinte, conforme planeado.
- Requisitos de monitorização no início do tratamento:
 - Antes da primeira dose
 - Realizar um eletrocardiograma (ECG) de base antes da primeira dose de Zeposia;
 - Considerar os resultados dos testes recentes (nos últimos 6 meses) da função hepática relativamente aos níveis de transaminases e bilirrubina;
 - Considerar os resultados de hemogramas completos recentes (no período de 6 meses ou após a descontinuação da terapêutica anterior), que deverão incluir uma contagem de linfócitos;
 - Organizar uma avaliação oftalmológica antes de iniciar o tratamento com Zeposia em doentes com diabetes *mellitus*, uveíte, ou antecedentes de patologia da retina.
 - Tem de ser confirmado um teste negativo de gravidez em mulheres com potencial para engravidar antes de se iniciar o tratamento com Zeposia.
 - Até 6 horas após a primeira dose em doentes que necessitam de observação após a primeira dose
 - Em doentes com certas patologias cardíacas preexistentes (frequência cardíaca em repouso < 55 bpm, bloqueio AV de segundo grau [Mobitz tipo I] ou antecedentes de enfarte do miocárdio ou de insuficiência cardíaca)
 - Monitorizar durante 6 horas após a primeira dose de Zeposia para deteção de sinais e sintomas de bradicardia sintomática, com determinações do pulso e da tensão arterial de hora a hora
 - Efetuar um ECG antes e no fim do período de observação de 6 horas.
 - Pode ser necessária monitorização prolongada nas seguintes situações se 6 horas após a dose:
 - a frequência cardíaca for inferior a 45 bpm
 - a frequência cardíaca apresentar o valor mais baixo pós-dose, sugerindo que a diminuição máxima da frequência cardíaca pode ainda não ter ocorrido

- existir evidência de um bloqueio AV de segundo grau ou superior, novo de início recente, no ECG pós-dose ao fim de 6 horas
 - o intervalo QTc for ≥ 500 msec
- Ao iniciar Zeposia em doentes com:
 - Antecedentes de paragem cardíaca, doença vascular cerebral, hipertensão não controlada ou apneia do sono grave não tratada, antecedentes de síncope recorrente ou de bradicardia sintomática;
 - Prolongamento preexistente e significativo do intervalo QT (QTc superior a 500 msec) ou outros riscos de prolongamento do QT, e doentes tratados com outros medicamentos que não sejam bloqueadores beta e antagonistas dos canais do cálcio, que possam potenciar a bradicardia;
 - Medicamentos antiarrítmicos de classe Ia (p. ex., quinidina, disopiramida) ou de classe III (p. ex., amiodarona, sotalol) atuais;

Deverá ser consultado um cardiologista antes de se iniciar Zeposia para determinar se este pode ser iniciado em segurança e para determinar a estratégia de monitorização mais apropriada.
- Devem ser tomadas precauções quando se inicia Zeposia em doentes que estão a tomar medicamentos conhecidos por diminuírem a frequência cardíaca.
- Zeposia é contraindicado em doentes com:
 - Estados de imunodeficiência que predisponham a infeções oportunistas sistémicas;
 - Infeções ativas graves, infeções crónicas ativas como hepatite e tuberculose;
 - Neoplasias malignas ativas;
 - Compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh);
 - Enfarte do miocárdio, angina instável, acidente vascular cerebral, ataque isquémico transitório, insuficiência cardíaca descompensada que exija hospitalização ou insuficiência cardíaca de Classe III/IV da *New York Heart Association* (NYHA) nos últimos 6 meses;
 - Antecedentes ou presença de bloqueio auriculoventricular (AV) de segundo grau Tipo II ou bloqueio AV de terceiro grau ou síndrome de disfunção sinusal, a menos que o doente tenha um *pacemaker* funcional ;
 - Durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos eficazes;
 - Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.
- Zeposia reduz a contagem de linfócitos no sangue periférico. Deve proceder-se a um hemograma completo em todos os doentes antes do início (no período de 6 meses ou após a descontinuação da terapêutica anterior) e a uma monitorização periódica durante o tratamento com Zeposia. O tratamento deve ser interrompido caso a contagem de linfócitos se confirme como sendo $< 0,2 \times 10^9/l$, podendo considerar-se uma reiniciação de Zeposia se os valores atingirem $> 0,5 \times 10^9/l$.
- Zeposia tem um efeito imunossupressor que predispõe os doentes a um risco de infeção, incluindo infeções oportunistas, e pode aumentar o risco de desenvolvimento de neoplasias malignas, nomeadamente da pele. Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente, especialmente aqueles com patologias concomitantes ou fatores conhecidos, tais como terapêutica imunossupressora anterior. No caso de suspeita deste risco, o médico deverá considerar a descontinuação do tratamento caso a caso.
 - O início do tratamento em doentes com uma infeção ativa grave deve ser adiado até a infeção estar resolvida. Deve considerar-se a interrupção do tratamento no caso de desenvolvimento de infeções graves. Não devem ser coadministradas terapêuticas

- antineoplásicas, imunomoduladoras ou imunossupressoras não à base de corticosteroides por risco de efeitos aditivos no sistema imunitário.
- Recomenda-se a vigilância para despistar o carcinoma de células basais e outras neoplasias cutâneas. Os doentes devem ser advertidos para não se exporem ao sol sem proteção. Os doentes não devem receber fototerapia concomitantemente com radiação UV-B nem fotoquimioterapia PUVA.
 - Os doentes devem ser instruídos a reportar imediatamente sinais e sintomas de infecção ao prescritor durante e até 3 meses após a descontinuação do tratamento com Zeposia.
 - Deve realizar-se uma avaliação imediata do diagnóstico em doentes com sintomas de infecção durante o tratamento com Zeposia, ou no período de 3 meses após a sua descontinuação.
 - Os prescritores devem estar atentos a sintomas clínicos, incluindo sintomas neurológicos ou psiquiátricos inesperados, ou resultados de RM que indiquem LMP. Em caso de suspeita de LMP, deve efetuar-se um exame físico e neurológico completo (incluindo a possibilidade de realização de uma RM) e o tratamento com Zeposia deve ser suspenso até se excluir essa possibilidade. No caso de confirmação de LMP, o tratamento com Zeposia deve ser descontinuado.
 - A utilização de vacinas vivas atenuadas deve ser evitada durante o tratamento com Zeposia e no período de 3 meses após a sua descontinuação. Deve verificar-se a situação de anticorpos para o vírus da Varicella-Zoster (VVZ) em doentes sem antecedentes de varicela confirmados por um profissional de saúde ou sem documentação de vacinação completa para a varicela. Em caso negativo, recomenda-se a vacinação contra o VVZ, pelo menos, 1 mês antes de se iniciar o tratamento com Zeposia.
 - Zeposia é contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes.
 - É necessário obter um teste de gravidez negativo antes de se iniciar o tratamento em mulheres com potencial para engravidar. Tem de ser repetido em intervalos adequados.
 - Antes de iniciarem o tratamento, as mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas sobre os riscos de Zeposia para o feto, através do cartão de advertência do doente específico para a gravidez.
 - As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Zeposia e durante, pelo menos, 3 meses após a descontinuação do tratamento com Zeposia.
 - Zeposia deve ser suspenso 3 meses antes do planeamento de uma gravidez.
 - Uma mulher não pode engravidar durante o tratamento. Se uma mulher engravidar durante o tratamento, Zeposia tem de ser descontinuado. Deve ser facultado aconselhamento médico relativamente ao risco de efeitos nocivos para o feto associados ao tratamento com Zeposia e devem ser realizados exames ecográficos.
 - Existe a possibilidade de retorno da atividade da doença quando o tratamento com Zeposia é suspenso devido a uma gravidez ou planeamento de uma gravidez
 - A função hepática (transaminases e bilirrubina) deve ser monitorizada nos Meses 1, 3, 6, 9 e 12 durante a terapêutica com Zeposia e posteriormente em intervalos periódicos.
 - A tensão arterial deve ser monitorizada regularmente durante o tratamento com Zeposia.
 - Os doentes que se apresentem com sintomas visuais de edema macular devem ser avaliados e, se confirmado, o tratamento com ozanimod deve ser descontinuado. Os doentes com diabetes mellitus, uveíte ou com antecedentes de doença da retina devem ser submetidos a uma avaliação oftalmológica antes do início do tratamento com ozanimod e têm de ser submetidos a avaliações de seguimento enquanto estiverem a receber a terapêutica.

- Os prescritores devem facultar aos doentes/prestadores de cuidados o guia do doente/prestador de cuidados e o cartão de advertência do doente específico para a gravidez.

Guia do doente/prestador de cuidados

O guia do doente/prestador de cuidados deverá conter as seguintes mensagens principais:

- O que é Zeposia e como funciona;
- O que é a esclerose múltipla;
- O que é a colite ulcerosa;
- Os doentes devem ler o folheto informativo com atenção antes de iniciarem o tratamento e devem guardá-lo para referência futura durante o tratamento;
- A importância de comunicar reações adversas;
- Os doentes devem realizar um ECG de base antes da primeira dose de Zeposia.
- Não deve utilizar Zeposia se tiver tido um ataque cardíaco, angina, acidente vascular cerebral ou mini-AVC (ataque isquémico transitório), ou determinados tipos de insuficiência cardíaca grave nos últimos 6 meses, ou se tiver alguns tipos de batimentos cardíacos anómalos (arritmia) – o seu médico irá verificar o seu coração antes de iniciar o tratamento. Devem tomar-se precauções durante a utilização concomitante de medicamentos conhecidos por diminuírem a frequência cardíaca. Por conseguinte, os doentes devem informar todos os médicos que consultem, que estão a ser tratados com Zeposia.
- Nos doentes com certas afeções cardíacas, a frequência cardíaca deve ser monitorizada durante 6 horas ou mais após a primeira dose de Zeposia, incluindo verificações da pulsação e da tensão arterial de hora a hora. Deve efetuar-se também um ECG antes e após as 6 horas nestes doentes.
- Os doentes devem comunicar imediatamente sintomas que indiquem uma frequência cardíaca baixa (tais como tonturas, vertigens, náuseas ou palpitações) após a primeira dose de Zeposia;
- Os doentes devem informar os prescritores em caso de interrupção do tratamento, uma vez que poderá ser necessário repetir o regime inicial de aumento gradual da dose, dependendo da duração da interrupção e do tempo que passou desde o início do tratamento com Zeposia;
- Os doentes devem comunicar ao seu médico quaisquer sintomas/sinais neurológicos e/ou psiquiátricos inesperados (como início súbito de cefaleia grave, confusão, convulsões, fraqueza progressiva, sentir-se desjeitado e alterações da visão) ou deterioração neurológica acelerada;
- Recomenda-se aos doentes que recebam a vacinação contra o vírus *Varicella zoster* 1 mês antes de iniciarem o tratamento com Zeposia, se o doente não estiver protegido e quiser ficar protegido contra o vírus;
- Sinais e sintomas de infeção, os quais devem ser imediatamente comunicados ao prescritor durante o tratamento com Zeposia e até 3 meses após a descontinuação do mesmo;
- Qualquer sintoma de compromisso visual deve ser comunicado imediatamente ao prescritor durante o tratamento com Zeposia e até 3 meses após a descontinuação do mesmo;
- Zeposia não pode ser utilizado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes. As mulheres com potencial para engravidar devem:
 - Ser informadas dos graves riscos para o feto;
 - Apresentar um teste de gravidez negativo antes de iniciarem Zeposia. Este tem de ser repetido em intervalos adequados;
 - Ser informadas sobre o requisito de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Zeposia e, pelo menos, 3 meses após a descontinuação do mesmo;
 - Ser informadas da possibilidade de retorno da atividade da doença quando o tratamento com Zeposia é suspenso devido a uma gravidez ou ao planeamento de uma gravidez;
 - Comunicar imediatamente ao prescritor qualquer gravidez (planeada ou não) durante o tratamento com Zeposia e até 3 meses após a descontinuação do mesmo. Devem ser oferecidos exames ecográficos, se necessário;
- Deve realizar-se um teste da função hepática antes de se iniciar o tratamento; deve realizar-se uma monitorização da função hepática nos Meses 1, 3, 6, 9 e 12 durante a terapêutica com Zeposia, e depois disso em intervalos periódicos;
- A tensão arterial deve ser monitorizada regularmente durante o tratamento com Zeposia;

- Zeposia pode aumentar o risco de cancro da pele. Os doentes devem limitar a exposição à luz solar e à luz UV (ultravioleta), utilizando vestuário de proteção e aplicando protetor solar (com um fator de proteção elevado contra o sol) regularmente.

Cartão de advertência do doente específico para a gravidez

O cartão de advertência do doente específico para a gravidez (para mulheres com potencial para engravidar) tem de conter as seguintes mensagens principais:

- Zeposia é contraindicado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes;
- Os médicos facultarão aconselhamento antes do início do tratamento e regularmente, daí em diante, relativamente ao risco teratogénico de Zeposia e às medidas necessárias para minimizar o risco;
- As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Zeposia e até 3 meses após a descontinuação do tratamento;
- Tem de ser realizado um teste de gravidez com resultados negativos verificados pelo prescritor antes do início do tratamento. Este tem de ser repetido em intervalos adequados;
- Se uma mulher engravidar durante o tratamento, o ozanimod tem de ser descontinuado. Deverá ser dado aconselhamento médico relativamente ao risco de efeitos nocivos para o feto associados ao tratamento com Zeposia e devem ser efetuados exames ecográficos;
- Zeposia deve ser suspenso 3 meses antes do planeamento de uma gravidez;
- Existe a possibilidade de retorno da atividade da doença quando o tratamento com Zeposia é suspenso devido a uma gravidez ou ao planeamento de uma gravidez.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem de início contendo 1 semana de tratamento

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zeposia 0,23 mg cápsulas
Zeposia 0,46 mg cápsulas
ozanimod

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula de 0,23 mg contém 0,23 mg de ozanimod (sob a forma de cloridrato).
Cada cápsula de 0,46 mg contém 0,46 mg de ozanimod (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

Embalagem de início do tratamento

Cada embalagem de 7 cápsulas para um esquema de tratamento de 1 semana contém:

4 cápsulas de 0,23 mg

3 cápsulas de 0,46 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Semana 1

Dia 1 - Dia 7

Consultar o cartão tipo carteira para obter a dose diária.

Código QR a ser incluído

www.zeposia-eu-pil.com

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1442/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Zeposia 0,23 mg
Zeposia 0,46 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister para a embalagem de início do tratamento

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zeposia 0,23 mg cápsulas
Zeposia 0,46 mg cápsulas
ozanimod

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zeposia 0,92 mg cápsulas
ozanimod

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula de 0,92 mg contém 0,92 mg de ozanimod (sob a forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula

28 cápsulas

98 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

Código QR a ser incluído

www.zeposia-eu-pil.com

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25 °C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1442/002 (Apresentação de 28 cápsulas)
EU/1/20/1442/003 (Apresentação de 98 cápsulas)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Zeposia 0,92 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Zeposia 0,92 mg cápsulas
ozanimod

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bristol-Myers Squibb

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Zeposia 0,23 mg cápsulas

Zeposia 0,46 mg cápsulas

Zeposia 0,92 mg cápsulas

ozanimod

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Zeposia e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Zeposia
3. Como tomar Zeposia
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Zeposia
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Zeposia e para que é utilizado

Zeposia contém a substância ativa ozanimod que pertence a um grupo de medicamentos que podem reduzir o número de glóbulos brancos (linfócitos) que circulam livremente no organismo.

Zeposia é indicado para as seguintes doenças:

- Esclerose múltipla
- Colite ulcerosa

Esclerose múltipla

Zeposia é indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla recidivante-remitente (EMRR) com doença ativa.

- A esclerose múltipla (EM) é uma doença na qual o sistema imunitário (as defesas do organismo, incluindo os glóbulos brancos) atacam erradamente o revestimento protetor que envolve os nervos no cérebro e na medula espinal. Isto faz com que os nervos deixem de funcionar bem e pode causar sintomas como dormência, dificuldade em andar e problemas de visão e de equilíbrio.
- Na esclerose múltipla recidivante-remitente, os ataques às células nervosas são seguidos de períodos de recuperação. Os sintomas podem desaparecer durante os períodos de recuperação, mas alguns problemas podem permanecer.

Zeposia ajuda a proteger contra os ataques a nível dos nervos impedindo que determinados glóbulos brancos atinjam o cérebro e a medula espinal onde podem causar inflamação e lesão do revestimento protetor dos nervos.

Colite ulcerosa

Zeposia é indicado para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa (CU) moderada a grave.

- A colite ulcerosa é uma doença inflamatória dos intestinos. Se tiver colite ulcerosa, ser-lhe-ão dados inicialmente outros medicamentos. Caso não responda suficientemente bem ou seja intolerante a estes medicamentos, poderá ser-lhe dado Zeposia para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

Zeposia ajuda a diminuir a inflamação na colite ulcerosa ao impedir que determinados glóbulos brancos cheguem ao revestimento intestinal.

2. O que precisa de saber antes de tomar Zeposia

Não tome Zeposia

- se tem alergia ao ozanimod ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se o seu profissional de saúde lhe tiver dito que tem um sistema imunitário gravemente enfraquecido
- se tiver tido um ataque de coração, angina, um acidente vascular cerebral ou um mini-AVC (ataque isquémico transitório - AIT), ou certos tipos de insuficiência cardíaca grave nos últimos 6 meses
- se tem certos tipos de batimentos do coração anormais ou irregulares (arritmia) – o seu médico irá verificar o seu coração antes de iniciar o tratamento
- se tem uma infeção grave como hepatite ou tuberculose
- se tem um cancro
- se tem problemas graves de fígado
- se está grávida ou é uma mulher com potencial para engravidar e não utiliza contraceção eficaz.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Zeposia

- se tem uma frequência cardíaca lenta ou se está a tomar ou tomou recentemente medicamentos que diminuem a frequência cardíaca (como bloqueadores beta ou antagonistas dos canais do cálcio);
- se tem problemas respiratórios graves quando está a dormir (apneia do sono grave);
- se tem problemas de fígado;
- se tem uma infeção;
- se tem níveis baixos de um tipo de glóbulos brancos, chamados linfócitos;
- se nunca teve ou não tem a certeza se teve varicela;
- se foi recentemente vacinado ou está a planear ser vacinado;
- se notar ou outras pessoas notarem um agravamento dos seus sintomas de EM, assim como quaisquer sintomas novos ou estranhos. Estes podem ser causados por uma infeção rara do cérebro chamada “leucoencefalopatia multifocal progressiva” (LMP);
- se alguma vez teve problemas com a sua visão ou outros sintomas de acumulação de líquido na área central da retina chamada mácula (uma doença chamada edema macular);
- se tem inflamação do olho (uveíte);
- se tem diabetes (que pode causar problemas nos olhos);
- se tem uma doença dos pulmões grave (fibrose pulmonar ou doença dos pulmões obstrutiva crónica).

Antes de começar a tomar Zeposia, o seu médico verificará como está a funcionar o seu coração efetuando um eletrocardiograma (ECG).

Caso tenha certas doenças do coração, o seu médico efetuará a sua monitorização durante pelo menos as primeiras 6 horas após tomar a sua primeira dose.

Uma vez que Zeposia pode aumentar a tensão arterial, o seu médico poderá querer verificá-la com regularidade.

Enquanto estiver a tomar Zeposia (e até 3 meses após ter parado de o tomar) pode apanhar infeções mais facilmente. Qualquer infeção que já tenha, pode piorar. Fale com o seu médico se desenvolver uma infeção.

Durante o tratamento com Zeposia, se desenvolver perturbações da visão, fraqueza progressiva, sensação de desajeitado, perda de memória ou confusão, ou se tiver EM e achar que a sua doença está a piorar progressivamente, fale imediatamente com o seu médico. Estes sintomas podem ser devidos a LMP, uma infeção cerebral rara que pode causar incapacidade grave ou morte.

Durante o tratamento com Zeposia, fale imediatamente com o seu médico se desenvolver dores de cabeça intensas, se se sentir confuso ou tiver convulsões e perda de visão. Estes sintomas podem ser devidos a uma síndrome chamada “síndrome de encefalopatia posterior reversível” (PRES).

Uma vez que Zeposia pode aumentar o risco de cancro da pele, deverá limitar a sua exposição à luz solar e à luz UV (ultravioleta), utilizando vestuário de proteção e aplicando protetor solar (com fator de proteção elevado contra o sol) regularmente.

Mulheres com potencial para engravidar

Se utilizado durante a gravidez, Zeposia pode ser prejudicial para o feto. Antes de iniciar o tratamento com Zeposia, o seu médico irá explicar-lhe o risco para si e pedir-lhe-á que realize um teste de gravidez para garantir que não está grávida. O seu médico irá dar-lhe um cartão que explica as razões pelas quais não deve engravidar enquanto estiver a tomar Zeposia. Também explica o que deve fazer para evitar engravidar enquanto toma Zeposia. Tem de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e 3 meses após terminar o tratamento (ver secção “Gravidez e amamentação”).

Se qualquer das situações acima se lhe aplicar, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Zeposia.

Agravamento da EM após parar o tratamento com Zeposia

Informe imediatamente o seu médico se pensa que a sua EM está a piorar depois de ter parado o tratamento com Zeposia (ver “Se parar de tomar Zeposia” na secção 3)

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Isto é devido ao facto de que Zeposia não foi estudado em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Zeposia

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Zeposia pode afetar a maneira como alguns medicamentos atuam. Além disso, outros medicamentos podem afetar o modo como Zeposia atua.

Em especial, e antes de tomar Zeposia, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente qualquer um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos que suprimem ou modulam o seu sistema imunitário (p. ex., ciclosporina)
- medicamentos utilizados para tratar a EM, como alemtuzumab, interferão beta, dimetil fumarato, acetato de glatirâmero, mitoxantrona, natalizumab ou teriflunomida

- medicamentos utilizados para tratar a colite ulcerosa, como azatioprina e 6-mercaptopurina
- gemfibrozil para reduzir o nível de gorduras ou colesterol no sangue
- clopidogrel, um medicamento utilizado para evitar coágulos sanguíneos
- rifampicina, um antibiótico para o tratamento da tuberculose ou de outras infecções graves
- medicamentos chamados inibidores da monoamina oxidase para o tratamento da depressão (p. ex., fenelzina) ou para a doença de Parkinson (p. ex., selegilina)
- medicamentos que diminuem a frequência cardíaca (como os bloqueadores beta ou os antagonistas dos canais do cálcio)
- certos tipos de vacinas. Devem evitar-se as vacinas vivas atenuadas durante o tratamento e até 3 meses após este terminar.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Não utilize Zeposia durante a gravidez, se estiver a tentar engravidar ou se for uma mulher que pode engravidar e não utiliza métodos contraceptivos eficazes. Se Zeposia for utilizado durante a gravidez, existe o risco de este poder ser prejudicial para o feto. Se for uma mulher que pode engravidar, o seu médico irá informá-la sobre este risco antes de iniciar o tratamento com Zeposia e pedir-lhe-á que realize um teste de gravidez para garantir que não está grávida. Deverá utilizar métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a tomar Zeposia e durante, pelo menos, 3 meses após terminar a sua toma. Pergunte ao seu médico quais os métodos contraceptivos fiáveis.

O seu médico dar-lhe-á um cartão que explica porque é que não deve engravidar enquanto estiver a tomar Zeposia.

Caso engravide durante o tratamento com Zeposia, informe o seu médico de imediato. O seu médico irá decidir terminar o tratamento (ver “*Se parar de tomar Zeposia*” na secção 3). Será realizada uma monitorização pré-natal especializada.

Amamentação

Não deve amamentar enquanto estiver a tomar Zeposia. Zeposia pode passar para o leite materno e existe um risco de efeitos indesejáveis graves para o bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Zeposia sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Zeposia contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Zeposia

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto deve tomar

Quando começa a tomar Zeposia pela primeira vez, tem de começar com uma dose baixa que aumentará gradualmente, para diminuir os efeitos de abrandamento da frequência cardíaca.

- Receberá uma “embalagem de início do tratamento” para o ajudar a iniciar o tratamento desta forma. Esta contém:
 - 4 cápsulas cinzentas claras com 0,23 mg de ozanimod. Tome uma destas cápsulas nos dias 1 a 4 do tratamento.

- 3 cápsulas cinzentas claras e cor-de-laranja, com 0,46 mg de ozanimod. Tome uma destas cápsulas nos dias 5, 6 e 7.
- No dia 8 e seguintes, depois de terminar a “embalagem de início”, passará para a “embalagem de manutenção” com cápsulas cor-de-laranja, cada uma com a dose diária recomendada. Continuará o tratamento regular com uma cápsula de 0,92 mg por dia.

Como tomar Zeposia

- Zeposia é para ser tomado por via oral.
- Engula as cápsulas inteiras.
- Pode tomar a cápsula com ou sem alimentos.

Se tomar mais Zeposia do que deveria

Se tomar mais Zeposia do que deveria, fale com um médico ou dirija-se imediatamente a um hospital. Leve a embalagem do medicamento e este folheto informativo consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Zeposia

- No caso de se ter esquecido de tomar uma dose de Zeposia, tome-a assim que se lembrar. Contudo, caso se esqueça durante um dia inteiro, não tome a dose esquecida e tome a dose seguinte à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.
- No caso de se ter esquecido de tomar uma dose ou mais durante os primeiros 14 dias após ter começado a tomar Zeposia, fale com o seu médico para saber como deve reiniciar o seu tratamento.

Se parar de tomar Zeposia

- Não pare de tomar Zeposia sem falar primeiro com o seu médico.
 - Fale com o seu médico para saber como deve reiniciar o seu tratamento se tiver parado de tomar Zeposia:
 - durante 1 ou mais dias nos primeiros 14 dias do tratamento
 - durante mais do que 7 dias consecutivos entre o dia 15 e o dia 28 do tratamento
 - durante mais do que 14 dias consecutivos depois do dia 28 do tratamento.

Tem de iniciar novamente a “embalagem de início do tratamento”.

O Zeposia permanecerá no seu organismo até 3 meses após deixar de o tomar. Os valores dos seus glóbulos brancos (contagem de linfócitos) também poderão permanecer baixos durante este período e os efeitos indesejáveis descritos neste folheto poderão ainda ocorrer (ver “*Efeitos indesejáveis possíveis*” na secção 4).

Informe imediatamente o seu médico se pensa que a sua EM está a piorar depois de ter parado o tratamento com Zeposia.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico se detetar qualquer um dos efeitos indesejáveis graves a seguir indicados:

- **Frequentes:** podem afetar até 1 em cada 10 pessoas
 - frequência cardíaca lenta
 - infecção das vias urinárias
 - aumento da tensão arterial
- **Pouco frequentes:** podem afetar até 1 em cada 100 pessoas
 - reação alérgica – os sinais podem incluir uma erupção na pele.
- **Raros:** podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas
 - infecção cerebral chamada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (ver secção 2)

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico ou farmacêutico se detetar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

- **Muito frequentes:** podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas
 - infeções do nariz ou narinas, cavidade nasal, boca, garganta (faringe) ou laringe causadas por vírus
 - níveis baixos de um tipo de glóbulos brancos, chamados linfócitos
- **Frequentes:** podem afetar até 1 em cada 10 pessoas
 - inflamação da garganta (faringite)
 - infeção respiratória (sinal de infeção nos pulmões)
 - herpes zoster (zona)
 - herpes simplex ou herpes labial (herpes oral)
 - dor de cabeça
 - diminuição da tensão arterial
 - inchaço especialmente dos tornozelos e pés, devido a retenção de líquidos (edema periférico)
 - aumento dos níveis das enzimas do fígado nas análises ao sangue (sinal de problemas de fígado) ou pigmentação amarelada da pele, das mucosas ou dos olhos (icterícia)
 - anomalias nos pulmões que podem causar falta de ar
- **Pouco frequentes:** podem afetar até 1 em cada 100 pessoas
 - visão turva (edema macular)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Zeposia

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Não conservar acima de 25 °C.
- Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou se observar sinais de violação da mesma.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Zeposia

- A substância ativa é o ozanimod.
 - *Zeposia 0,23 mg cápsulas*
Cada cápsula contém 0,23 mg de ozanimod (sob a forma de cloridrato).
 - *Zeposia 0,46 mg cápsulas*
Cada cápsula contém 0,46 mg de ozanimod (sob a forma de cloridrato).
 - *Zeposia 0,92 mg cápsulas*
Cada cápsula contém 0,92 mg de ozanimod (sob a forma de cloridrato).
- Os outros componentes são
 - *Conteúdo da cápsula:*
Celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, croscarmelose de sódio, estearato de magnésio.
 - *Invólucro da cápsula:*
 - Cada cápsula de 0,23 mg contém gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro preto (E172) e óxido de ferro vermelho (E172).
 - Cada cápsula de 0,46 mg contém gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro preto (E172) e óxido de ferro vermelho (E172).
 - A cápsula de 0,92 mg contém gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro vermelho (E172).
 - *Tinta de impressão:* óxido de ferro preto (E172), goma-laca (E904), propilenoglicol (E1520), solução de amónia concentrada (E527), hidróxido de potássio (E525)

Qual o aspeto de Zeposia e conteúdo da embalagem

- A cápsula de Zeposia 0,23 mg, com 14,3 mm, tem uma cabeça e corpo opacos, de cor cinzenta clara, com a impressão a tinta preta “OZA” na cabeça e “0,23 mg” no corpo.
- A cápsula de Zeposia 0,46 mg, com 14,3 mm, tem uma cabeça opaca cor de laranja e corpo opaco cinzento claro, com a impressão a tinta preta “OZA” na cabeça e “0,46 mg” no corpo.
- A cápsula de Zeposia 0,92 mg, com 14,3 mm, tem uma cabeça e corpo opacos cor de laranja, com a impressão a tinta preta “OZA” na cabeça e “0,92 mg” no corpo.

Apresentações

- A embalagem de início do tratamento consiste numa carteira que contém 7 cápsulas: 4 cápsulas de 0,23 mg e 3 cápsulas de 0,46 mg
- A embalagem de manutenção contém 28 cápsulas de 0,92 mg ou 98 cápsulas de 0,92 mg.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada e atualizada sobre o medicamento através da leitura do código QR presente na embalagem exterior, utilizando um *smartphone*. A mesma informação também está disponível no seguinte URL:

www.zeposia-eu-pil.com.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.