

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zeposia 0,23 mg capsule

Zeposia 0,46 mg capsule

Zeposia 0,92 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Zeposia 0,23 mg capsule

Fiecare capsulă conține clorhidrat de ozanimod, echivalent cu ozanimod 0,23 mg.

Zeposia 0,46 mg capsule

Fiecare capsulă conține clorhidrat de ozanimod, echivalent cu ozanimod 0,46 mg.

Zeposia 0,92 mg capsule

Fiecare capsulă conține clorhidrat de ozanimod, echivalent cu ozanimod 0,92 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Zeposia 0,23 mg capsule

Capsulă de culoare gri-deschis opac, 14,3 mm, inscripționată în cerneală neagră cu textul „OZA” pe capac și „0.23 mg” pe corp.

Zeposia 0,46 mg capsule

Capsulă cu corp de culoare gri-deschis opac și capac de culoare portocalie opac, 14,3 mm, inscripționată în cerneală neagră cu textul „OZA” pe capac și „0.46 mg” pe corp.

Zeposia 0,92 mg capsule

Capsulă de culoare portocaliu opac, 14,3 mm, inscripționată în cerneală neagră cu textul „OZA” pe capac și „0.92 mg” pe corp.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Scleroză multiplă

Zeposia este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR) cu boală activă, așa cum este definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice.

Colită ulcerativă

Zeposia este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă (CU) activă moderată și severă, care au obținut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul sau au manifestat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul sclerozei multiple (SM) sau colitei ulcerative (CU).

Doze

Doza recomandată este de ozanimod 0,92 mg o dată pe zi.

Schema de creștere treptată a dozei inițiale de ozanimod din Ziua 1 până în Ziua 7 este obligatorie și este indicată mai jos în Tabelul 1. După perioada de 7 zile de creștere a dozei, doza este de 0,92 mg o dată pe zi, începând din Ziua 8.

Tabelul 1: Schema de creștere a dozei

Zilele 1-4	0,23 mg o dată pe zi
Zilele 5-7	0,46 mg o dată pe zi
Ziua 8 și ulterior	0,92 mg o dată pe zi

Reinițierea terapiei după întreruperea tratamentului

Este recomandat a se urma aceeași schemă de creștere a dozei, descrisă în Tabelul 1, atunci când tratamentul este întrerupt timp de:

- 1 zi sau mai mult în timpul primelor 14 zile de tratament.
- mai mult de 7 zile consecutive între Ziua 15 și Ziua 28 de tratament.
- mai mult de 14 zile consecutive după Ziua 28 de tratament.

Dacă întreruperea tratamentului are o durată mai scurtă decât este menționat mai sus, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză, conform planificării.

Grupe speciale de pacienți

Adulți cu vârsta peste 55 ani și vârstnici

La pacienții cu SMRR cu vârsta > 55 ani și la pacienții cu CU cu vârsta \geq 65 ani datele disponibile sunt limitate. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta peste 55 ani. Se recomandă precauție la pacienții cu SM cu vârsta peste 55 ani și la pacienții cu CU cu vârsta peste 65 ani, dat fiind datele disponibile limitate și potențialul unui risc crescut de apariție a reacțiilor adverse la acest grup de vârstă, în special în cazul tratamentului pe termen lung (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child-Pugh clasa A și B).

Ozanimod nu a fost evaluat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Prin urmare, pacienților cu

insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C) nu trebuie să li se administreze ozanimod (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Zeposia administrării la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Capsulele se pot administra cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Imunodepresie (vezi pct. 4.4).
- Pacienți cu antecedente, în ultimele 6 luni, de infarct miocardic (IM), angină instabilă, accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată cu necesitatea spitalizării sau insuficiență cardiacă Clasa III/IV NYHA (New York Heart Association, Asociația Cardiologică din New York).
- Pacienți cu antecedente sau prezență de bloc atrioventricular (AV) de Tip II de gradul doi sau bloc AV de gradul trei sau sindrom de sinus bolnav, în afara situației în care pacientul are implantat un stimulator cardiac funcțional.
- Infecții severe active, infecții cronice active, cum sunt hepatita și tuberculoza (vezi pct. 4.4).
- Neoplasme maligne active.
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
- În timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente (vezi pct. 4.4 și 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Bradiaritmie

Inițierea tratamentului cu ozanimod

Înainte de inițierea tratamentului cu ozanimod, tuturor pacienților li se va efectua o ECG pentru a se decela prezența oricăror afecțiuni cardiace preexistente. La pacienții cu anumite afecțiuni preexistente, se recomandă monitorizarea primei doze (vezi mai jos).

Inițierea tratamentului cu ozanimod poate cauza scăderi tranzitorii ale frecvenței cardiace (FC) (vezi pct. 4.8 și 5.1) și, prin urmare, trebuie urmată schema de creștere treptată a dozei inițiale, pentru atingerea dozei de întreținere (0,92 mg) în Ziua 8 (vezi pct. 4.2).

Ulterior administrării dozei inițiale de ozanimod 0,23 mg, scăderea FC a început la 4 ore după administrare, cu cea mai mare reducere medie la 5 ore după administrare și cu revenire către valorile inițiale la 6 ore după administrare. Nu au existat scăderi semnificative clinic ale FC la creșteri continue ale dozei. Nu au fost observate FC sub 40 bătăi pe minut. Dacă este necesar, scăderea FC induse de ozanimod poate fi adusă la valorile inițiale prin administrarea parenterală de doze de atropină sau izoprenalină.

Se recomandă precauție la inițierea tratamentului cu ozanimod la pacienții aflați sub tratament cu un betablocant sau cu un blocant al canalelor de calciu (de exemplu diltiazem și verapamil), din cauza efectelor potențial cumulative asupra scăderii FC. Tratamentul cu betablocante și cu blocante ale canalelor de calciu poate fi inițiat la pacienții la care se administrează doze stabile de ozanimod. Administrarea concomitentă de ozanimod la pacienți aflați sub tratament cu un betablocant în asociere cu un blocant al canalelor de calciu nu a fost studiată (vezi pct. 4.5).

Monitorizarea administrării dozei inițiale la pacienții cu anumite afecțiuni cardiace preexistente

Din cauza riscului scăderilor tranzitorii ale FC la inițierea tratamentului cu ozanimod, la administrarea primei doze se recomandă monitorizarea timp de 6 ore pentru decelarea semnelor și simptomelor

bradicardiei simptomatice la pacienții cu o FC în repaus de < 55 bpm, cu bloc AV de grad II [tip Mobitz I] sau cu antecedente de infarct miocardic sau insuficiență cardiacă (vezi pct. 4.3). Pulsul și tensiunea arterială a pacienților trebuie monitorizate din oră în oră în această perioadă de 6 ore. Se recomandă efectuarea unei examinări ECG înainte și la sfârșitul acestei perioade de 6 ore. Monitorizarea suplimentară este recomandată la pacienți dacă la 6 ore după administrarea dozei:

- frecvența cardiacă este mai mică de 45 bpm
- frecvența cardiacă este la cea mai mică valoare după administrarea dozei, sugerând posibilitatea ca scăderea maximă a FC să nu se fi instalat încă
- există semnale ale apariției unui bloc AV de grad II sau mai mare la ECG efectuată la 6 ore după administrarea dozei
- interval QTc \geq 500 msec

În aceste cazuri, trebuie inițiate măsurile terapeutice adecvate și observarea continuă până când simptomele/rezultatele constatate se remit. Dacă este necesar tratamentul medical, monitorizarea trebuie continuată în timpul nopții și o perioadă de monitorizare de 6 ore trebuie repetată după a doua doză de ozanimod.

La următoarele categorii de pacienți, trebuie obținute recomandările medicului cardiolog înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod, pentru a se decide dacă tratamentul cu ozanimod poate fi inițiat în siguranță și pentru a se stabili strategia optimă de monitorizare

- antecedente de stop cardiac, boală cerebrovasculară, hipertensiune arterială necontrolată sau apnee în somn severă netratată, antecedente de sincopă recurentă sau bradicardie simptomatică;
- prelungire semnificativă preexistentă a intervalului QT (QTc mai mare de 500 msec) sau alți factori de risc pentru prelungirea intervalului QT, precum și pacienți aflați sub tratament cu alte medicamente, diferite de betablocante și blocante ale canalelor de calciu, care pot potența bradicardia;
- Nu a fost studiată administrarea ozanimod la pacienții cărora li s-au administrat medicamente antiaritmice din clasa Ia (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol), care au fost asociate cu cazuri de torsadă a vârfulor la pacienții cu bradicardie.

Funcția hepatică

Pot apărea creșteri ale valorilor serice ale aminotransferazelor la pacienții cărora li s-a administrat ozanimod (vezi pct. 4.8).

Înainte de inițierea tratamentului cu ozanimod vor fi avute în vedere valorile recente (respectiv din ultimele 6 luni) ale transaminazelor și ale bilirubinei. În absența simptomelor clinice, valorile transaminazelor hepatice și ale bilirubinei trebuie monitorizate în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 de tratament și periodic ulterior. Dacă valoarea transaminazelor se ridică la de peste 5 ori LSN, trebuie instituită monitorizarea mai frecventă. Dacă se confirmă valori ale transaminazelor hepatice de peste 5 ori LSN, tratamentul cu ozanimod trebuie întrerupt și va fi reînceput numai la normalizarea valorilor transaminazelor hepatice.

La pacienții care prezintă simptome care sugerează disfuncție hepatică, cum sunt greață inexplicabilă, vărsături, dureri abdominale, fatigabilitate, anorexie sau icter și/sau urină hipercromă, trebuie verificate valorile enzimelor hepatice, iar administrarea ozanimod trebuie oprită dacă se confirmă existența unor leziuni hepatice semnificative. Reluarea terapiei va depinde de stabilirea altei cauze a leziunilor hepatice, precum și de balanța între beneficiul reînceperii terapiei pentru pacient și riscul reapariției disfuncției hepatice.

Pacienții cu afectare hepatică preexistentă pot prezenta un risc crescut de creștere a valorilor enzimelor hepatice în timpul administrării ozanimod (vezi pct. 4.2).

Ozanimod nu a fost studiat la pacienții cu leziuni hepatice severe preexistente (Child-Pugh clasa C) și nu trebuie utilizat la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

Efecte imunosupresoare

Ozanimod are un efect imunosupresor ce predispune pacienții la riscul apariției infecțiilor, incluzând infecții oportuniste, și poate crește riscul de dezvoltare a neoplasmelor maligne, inclusiv cele cutanate.

Medicii trebuie să monitorizeze cu atenție pacienții, în special pe cei cu afecțiuni concomitente sau cu factori de risc cunoscuți, cum este terapia imunosupresoare administrată anterior. Dacă se suspectează acest risc, medicul va lua în considerare oprirea tratamentului pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.3).

Infecții

Ozanimod cauzează o reducere medie a numărului de limfocite în sângele periferic până la aproximativ 45% din valorile inițiale, ca urmare a retenției reversibile a limfocitelor în țesuturile limfoide. Prin urmare, Ozanimod poate crește susceptibilitatea față de infecții (vezi pct. 4.8). Înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod trebuie efectuată o hemoleucogramă completă (HLC) recentă (respectiv din ultimele 6 luni sau după oprirea terapiei SM sau CU anterioare), care va include și numărul limfocitelor.

Se recomandă de asemenea evaluări periodice ale HLC în timpul tratamentului. Dacă se confirmă numărul absolut de limfocite $< 0,2 \times 10^9/l$, terapia cu ozanimod va fi întreruptă până când numărul absolut de limfocite atinge valori $> 0,5 \times 10^9/l$, moment în care poate fi luată în considerare reiniierea tratamentului cu ozanimod.

Inițierea administrării ozanimod la pacienții cu orice infecție activă trebuie amânată până la momentul remiterii infecției.

Pacienții trebuie instruiți să raporteze cu promptitudine medicului lor simptomele de infecție. În timpul terapiei, la pacienții cu simptome ale unei infecții trebuie aplicate strategii diagnostice și terapeutice eficiente. Dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, se va lua în considerare întreruperea tratamentului cu ozanimod.

Întrucât eliminarea ozanimod după oprirea tratamentului poate dura până la 3 luni, monitorizarea infecțiilor trebuie continuată pe parcursul acestei perioade.

Tratamentele anterioare și concomitente cu medicamente antineoplazice, imunosupresoare necorticosteroide sau imunomodulatoare

În studiile clinice privind SM și CU, pacienților cărora le-a fost administrat ozanimod le-a fost interzisă administrarea concomitentă de medicamente antineoplazice, imunosupresoare necorticosteroide (de exemplu, azatioprină și 6-mercaptopurină în CU) sau imunomodulatoare utilizate în tratamentul SM și CU. Se preconizează că utilizarea concomitentă de ozanimod cu oricare dintre aceste medicamente crește riscul de imunosupresie și ar trebui evitată.

În studiile clinice privind CU, utilizarea concomitentă de corticosteroizi a fost permisă și nu a părut să influențeze siguranța sau eficacitatea ozanimod, însă datele pe termen lung privind utilizarea concomitentă de ozanimod și corticosteroizi sunt încă limitate. Când se face trecerea de la medicamente imunosupresoare la ozanimod, trebuie avute în vedere timpul de înjumătățire plasmatică și modul de acțiune, pentru evitarea unui efect cumulativ asupra sistemului imunitar, concomitent cu reducerea la minim a riscului de reactivare a bolii.

În general, administrarea ozanimod poate fi inițiată imediat după oprirea administrării interferonului (IFN).

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)

LMP este o infecție virală cerebrală oportunistă, cauzată de virusul John Cunningham (VJC), ce apare în general la pacienții cu imunodepresie și poate provoca deces sau dizabilitate severă. LMP a fost raportată la pacienți tratați cu modulatori ai receptorului S1P, inclusiv ozanimod, și alte terapii pentru SM și CU. Infectarea cu VJC având ca rezultat LMP a fost asociată cu anumiți factori de risc (de exemplu politerapia cu imunosupresoare, pacienți sever imunodeprimați). Simptomele tipice asociate LMP sunt diverse, progresează în interval de zile până la săptămâni și includ slăbiciune progresivă pe o parte a corpului sau lipsa coordonării membrelor, tulburări de vedere și modificări de gândire, de memorie și de orientare, ce duc la confuzie și schimbări ale personalității.

Medicii trebuie să fie atenți privind simptomele clinice și rezultatele IRM care pot indica LMP.

Rezultatele IRM pot fi observate înaintea semnelor sau simptomelor clinice. Dacă se suspectează

LMP, tratamentul cu ozanimod trebuie suspendat până la excluderea LMP. Dacă se confirmă existența acestor simptome, tratamentul cu ozanimod trebuie oprit.

Imunizări

Nu sunt disponibile date clinice privind eficacitatea și siguranța imunizărilor la pacienții cărora li se administrează ozanimod. Utilizarea vaccinurilor vii atenuate trebuie evitată în timpul tratamentului cu ozanimod și timp de 3 luni după acesta.

Dacă imunizarea cu vaccinuri vii atenuate este necesară, acestea trebuie administrate cu cel puțin 1 lună înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod. Înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod se recomandă imunizarea împotriva virusului varicelo-zosterian (VVZ) a pacienților fără imunitate documentată față de VVZ.

Neoplasme cutanate

Jumătate dintre neoplasmelor raportate cu ozanimod în studiile controlate de fază 3 privind SM au constat în neoplasme maligne cutanate nemelanomice, carcinomul bazocelular fiind cel mai frecvent neoplasm cutanat, raportat cu rate similare ale incidenței în grupurile combinate de tratament cu ozanimod (0,2%, 3 pacienți) și IFN β-1a (0,1%, 1 pacient).

La pacienții tratați cu ozanimod în cadrul studiilor clinice controlate privind CU, un pacient (0,2%) avea carcinom cutanat cu celule scuamoase, în perioada de introducere, și un pacient (0,4%) avea carcinom cu celule bazale, în perioada de întreținere. Nu au existat cazuri la pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Deoarece există un posibil risc de dezvoltare de tumori maligne cutanate, pacienții cărora li se administrează ozanimod trebuie avertizați privind expunerea la lumina soarelui, fără protecție. Acestor pacienți nu trebuie să li se administreze fototerapie concomitentă cu radiație UV-B sau fotochimioterapie-PUVA.

Edem macular

Apariția edemului macular, cu sau fără simptome vizuale, a fost observată cu ozanimod (vezi pct. 4.8) la pacienții cu factori de risc preexistenți sau comorbidități.

Pacienții cu antecedente de uveită sau diabet zaharat sau retinopatie de fond/coexistentă prezintă un risc crescut de apariție a edemului macular (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca pacienții cu diabet zaharat, uveită sau cu antecedente de retinopatie să fie evaluați oftalmologic înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod și să le fie efectuate controale periodice pe parcursul tratamentului.

Pacienții ce prezintă simptome vizuale de edem macular trebuie evaluați și, dacă diagnosticul se confirmă, tratamentul cu ozanimod trebuie oprit. Decizia reinițierii tratamentului cu ozanimod după remiterea afecțiunii va fi luată având în vedere balanța beneficiu/risc pentru pacientul individual.

Sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (SEPR)

SEPR este un sindrom caracterizat prin instalarea subită a cefaleei, confuziei, crizelor convulsive și pierderii vederii. Simptomele SEPR sunt de obicei reversibile, dar pot evolua în accident vascular cerebral ischemic sau hemoragie cerebrală. În cadrul studiilor clinice controlate privind SM cu ozanimod, a fost raportat un caz de SEPR la un pacient cu sindrom Guillain-Barré. Dacă se suspectează apariția SEPR, tratamentul cu ozanimod trebuie oprit.

Efecte asupra tensiunii arteriale

În studiile clinice controlate privind SM și CU, hipertensiunea arterială a fost raportată mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat ozanimod comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat IFN β-1a i.m. (SM) sau placebo (CU) și la pacienții cărora li s-a administrat tratament concomitent cu ozanimod și ISRS sau IRSN (vezi pct. 4.8). Tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic în timpul tratamentului cu ozanimod.

Efecte respiratorii

Ozanimod trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afecțiuni respiratorii severe, fibroză pulmonară și boală pulmonară obstructivă cronică.

Medicamente concomitente

Administrarea concomitentă de ozanimod cu inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO) sau un inductor al citocromului CYP2C8 (rifampicină) nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Femeile aflate la vârsta fertilă

Din cauza riscului asupra fătului, ozanimod este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace. Înaintea inițierii tratamentului, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate cu privire la acest risc asupra fătului, trebuie să aibă un test de sarcină negativ și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de 3 luni după încetarea tratamentului (vezi pct. 4.3 și 4.6 și informațiile cuprinse în lista de verificare pentru profesioniștii din domeniul sănătății).

Revenirea activității bolii în SM (efect rebound) după oprirea tratamentului cu ozanimod

Exacerbarea severă a bolii, inclusiv efectul rebound, a fost raportată rar după oprirea administrării unui alt modulator al receptorului S1P. Trebuie avută în vedere posibilitatea exacerbării severe a bolii după oprirea tratamentului cu ozanimod. Pacienții trebuie monitorizați privind semnele relevante ale unei posibile exacerbări severe sau revenire a activității înalte a bolii la oprirea administrării ozanimod și trebuie instituit tratamentul adecvat, după caz.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul inhibitorilor proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP) asupra ozanimod

Administrarea concomitentă de ozanimod și ciclosporină, un inhibitor puternic al BCRP, nu a avut efect asupra expunerii la ozanimod și metaboliții activi majori ai acestuia (CC112273 și CC1084037).

Efectul inhibitorilor citocromului CYP2C8 asupra ozanimod

Administrarea concomitentă de gemfibrozil (un puternic inhibitor al citocromului CYP2C8) 600 mg, de două ori pe zi, în stare de echilibru, și a unei doze unice de ozanimod 0,46 mg, a dus la creșterea expunerii (ASC) metaboliților activi majori cu aproximativ 47% până la 69%. Trebuie procedat cu precauție la administrarea ozanimod concomitent cu inhibitori puternici ai citocromului CYP2C8 (de exemplu gemfibrozil, clopidogrel).

Efectul inductorilor CYP2C8 asupra ozanimod

Administrarea concomitentă de rifampicină (un inductor puternic al citocromului CYP3A și al gp-P și un inductor moderat al citocromului CYP2C8) 600 mg, o dată pe zi, în starea de echilibru, și a unei doze unice de ozanimod 0,92 mg a dus la reducerea expunerii (ASC) metaboliților activi majori cu aproximativ 60% prin inducția citocromului CYP2C8, fapt ce poate determina un răspuns clinic scăzut. Administrarea ozanimod concomitent cu inductori ai citocromului CYP2C8 (respectiv rifampicina) nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Efectul inhibitorilor de monoaminoxidază (MAO) asupra ozanimod

Potențialul de interacțiuni clinice cu inhibitorii MAO nu a fost studiat. Totuși, administrarea concomitentă a inhibitorilor MAO-B poate reduce expunerea metaboliților majori activi, fapt ce poate duce la o scădere a răspunsului clinic. Administrarea ozanimod concomitent cu inhibitori ai MAO (de exemplu selegilină, fenelzină) nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Efectele ozanimod asupra medicamentelor care reduc frecvența cardiacă sau conducția atrioventriculară (de exemplu betablocante sau blocante ale canalelor de calciu)

La subiecții sănătoși, o doză unică de ozanimod 0,23 mg concomitent cu propranolol 80 mg cu eliberare prelungită o dată pe zi la starea de echilibru sau de diltiazem 240 mg o dată pe zi nu a determinat modificări semnificative clinic ale frecvenței cardiace și ale pulsului, comparativ cu administrarea de propranolol sau diltiazem în monoterapie. Trebuie procedat cu precauție la inițierea tratamentului cu ozanimod la pacienții aflați sub tratament cu un betablocant sau cu un blocant al canalelor de calciu (vezi pct. 4.4). Nu a fost studiată administrarea ozanimod la pacienții aflați în tratament cu alte medicamente bradicardizante și cu medicamente antiaritmice (care au fost asociate cu cazuri de torsadă a vârfurilor la pacienții cu bradicardie).

Imunizare

În timpul tratamentului cu ozanimod și timp de 3 luni după acesta, vaccinarea poate fi mai puțin eficace. Utilizarea vaccinurilor vii atenuate prezintă un risc crescut de apariție a infecțiilor, astfel încât trebuie evitată în timpul tratamentului cu ozanimod și timp de 3 luni după acesta (vezi pct. 4.4).

Tratamentele antineoplazice, imunomodulatoare sau cu imunosupresoare necorticosteroiene

Tratamentele antineoplazice, imunomodulatoare sau cu imunosupresoare necorticosteroiene nu trebuie administrate concomitent, din cauza riscului de efecte aditive asupra sistemului imunitar (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei

Zeposia este contraindicat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace (vezi pct. 4.3). Prin urmare, înainte de inițierea tratamentului la femeile aflate la vârsta fertilă, trebuie să fie disponibil un rezultat negativ al testului de sarcină și trebuie oferită consiliere cu privire la riscul asupra fătului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu ozanimod și timp de 3 luni după oprirea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Măsurile specifice sunt, de asemenea, incluse în lista de verificare pentru profesioniștii din domeniul sănătății. Aceste măsuri trebuie implementate înainte de prescrierea de ozanimod la pacientele femei și în timpul tratamentului.

Atunci când tratamentul cu ozanimod este întrerupt definitiv în vederea planificării unei sarcini, trebuie avută în vedere posibilitatea revenirii activității bolii (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ozanimod la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv avort fetal și anomalii fetale, în special malformații ale vaselor sanguine, edem generalizat (anasarcă) și malpoziție testiculară și vertebrală (vezi pct. 5.3). Sfingozina 1-fosfat este cunoscută ca fiind implicată în formarea vasculară din timpul embriogenezei (vezi pct. 5.3).

În consecință, Zeposia este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Administrarea de Zeposia trebuie încetată cu 3 luni înainte planificării unei sarcini (vezi pct. 4.4). Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului, administrarea de Zeposia trebuie încetată. Trebuie oferite recomandări medicale cu privire la riscul de efecte dăunătoare asupra fătului asociate tratamentului și trebuie efectuate examinări ecografice.

Alăptarea

Ozanimod/metaboliții acestuia se excretă în lapte la animalele tratate în timpul lactației (vezi pct. 5.3). Din cauza potențialului de reacții adverse grave la ozanimod/metaboliți pentru sugari, femeile cărora li se administrează ozanimod nu trebuie să alăpteze.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea la om. În studiile la animale nu s-au observat efecte adverse asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Zeposia nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (> 5%) în perioadele controlate ale studiilor clinice la adulți privind SM și CU sunt rinofaringita, creșterea valorilor alanin aminotransferazei (ALT) și creșterea valorilor gama-glutamilttransferazei (GGT).

Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la oprirea administrării au fost legate de creșterea valorilor enzimelor hepatice (1,1%) în studiile clinice privind SM. Creșteri ale valorilor enzimelor hepatice care au condus la oprirea administrării au apărut la 0,4% dintre pacienți, în cadrul studiilor clinice controlate privind CU.

Profilul de siguranță general a fost similar la pacienții cu scleroză multiplă și colită ulcerativă.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate la pacienții cărora li s-a administrat ozanimod sunt enumerate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO), precum și în funcție de frecvență, pentru toate reacțiile adverse. În cadrul fiecărei categorii ASO și grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente (> 1/10), frecvente (> 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (> 1/1000 și < 1/100), rare (> 1/10000 și < 1/1000).

Tabelul 2: Rezumatul reacțiilor adverse raportate în studiile clinice privind SM și CU

ASO	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Rinofaringită
	Frecvente	Faringită, infecție virală a tractului respirator, infecție a tractului urinar*, herpes zoster, herpes simplex
	Rare	Leucoencefalopatie multifocală progresivă
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Limfopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate (inclusiv înroșirea pielii și urticarie*)
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Edem macular**
Tulburări cardiace	Frecvente	Bradycardie*
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială*†, hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Edem periferic
Investigații diagnostice	Frecvente	Valoare crescută a alanin aminotransferazei, valoare crescută a gama-glutamilttransferazei, bilirubină sanguină crescută, test funcțional pulmonar anormal***

* Cel puțin una dintre aceste reacții adverse a fost raportată ca fiind gravă.

† Include hipertensiune arterială, hipertensiune arterială esențială și tensiune arterială crescută (vezi pct. 4.4).

** pentru pacienții cu factori preexistenți (vezi pct. 4.4).

***inclusiv test funcțional pulmonar scăzut, spirometrie anormală, capacitate vitală forțată scăzută, capacitate de difuziune a monoxidului de carbon scăzută, volum expirator forțat scăzut.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Valori crescute ale enzimelor hepatice

În studiile clinice privind SM, creșteri ale ALT de până la 5 ori limita superioară a normalului (LSN) au apărut la 1,6% dintre pacienții tratați cu ozanimod 0,92 mg și la 1,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat IFN β-1a i.m. Creșteri ale ALT de până la 3 ori LSN au apărut la 5,5% dintre pacienții tratați cu ozanimod și la 3,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat IFN β-1a i.m. Valoarea mediană a timpului până la creșterea ALT la de 3 ori LSN a fost de 6 luni. Majoritatea (79%) au continuat tratamentul cu ozanimod, valorile revenind la < 3 ori LSN în decurs de aproximativ 2-4 săptămâni. Administrarea ozanimod a fost oprită în cazurile confirmate de creștere de peste 5 ori LSN a ALT. În total, rata de oprire a administrării ca urmare a creșterilor valorilor enzimelor hepatice a fost de 1,1% la pacienții cu SM cărora li s-a administrat ozanimod 0,92 mg și de 0,8% la pacienții cărora li s-a administrat IFN beta-1a i.m.

În studiile clinice privind CU, în timpul perioadei de introducere, creșterile ALT de până la 5 ori LSN sau mai mari au apărut la 0,9% dintre pacienții tratați cu ozanimod 0,92 mg și la 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo; în timpul perioadei de întreținere, creșterile au apărut la 0,9% dintre pacienți și, respectiv, la niciun pacient. În timpul perioadei de introducere, creșterile ALT de până la 3 ori LSN sau mai mari au apărut la 2,6% dintre pacienții cu CU tratați cu ozanimod 0,92 mg și la 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo; în timpul perioadei de întreținere, creșterile au apărut la 2,3% dintre pacienți și, respectiv, la niciun pacient. În studiile clinice controlate și necontrolate privind CU, majoritatea (96%) pacienților cu valori ALT mai mari decât de 3 ori LSN au continuat tratamentul cu ozanimod, iar valorile au revenit la mai puțin de 3 ori LSN în decurs de aproximativ 2 până la 4 săptămâni.

În ansamblu, rata de oprire a administrării datorită creșterilor valorilor enzimelor hepatice a fost de 0,4% dintre pacienții tratați cu ozanimod 0,92 mg și niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo în studiile clinice controlate privind CU.

Bradiaritmie

După administrarea dozei inițiale de ozanimod 0,23 mg, cea mai mare scădere medie față de momentul inițial a FC în poziție șezândă/în decubit dorsal a avut loc în ora a 5-a din Ziua 1 a administrării (scădere de 1,2 bpm în studiile clinice privind SM și 0,7 bpm în studiile clinice privind CU), cu revenire către valorile inițiale în ora a 6-a. Nu au existat scăderi relevante clinic ale FC la creșteri continue ale dozei.

În studiile clinice privind SM, bradicardia a fost raportată la 0,5% dintre pacienții tratați cu ozanimod, față de 0% la pacienții tratați cu IFN β-1a i.m. în ziua inițierii tratamentului (Ziua 1). După Ziua 1, incidența bradicardiei a fost de 0,8% la pacienții tratați cu ozanimod, față de 0,7% la pacienții cărora li s-a administrat IFN β-1a i.m. (vezi pct. 5.1).

Pacienții care au manifestat bradicardie au fost în general asimptomatici. Nu au fost observate frecvențe cardiace sub 40 bătăi pe minut.

În studiile clinice privind SM, blocul atrioventricular de grad I a fost raportat la 0,6% (5/882) dintre pacienții tratați cu ozanimod, față de 0,2% (2/885) dintre cei tratați cu IFN β-1a i.m. Dintre cazurile raportate cu ozanimod, 0,2% au fost raportate în Ziua 1 și 0,3% au fost raportate după Ziua 1.

În studiile clinice privind CU, în timpul perioadei de introducere, bradicardia a fost raportată în ziua începerii tratamentului (Ziua 1) la 0,2% dintre pacienții tratați cu ozanimod și la niciunul dintre pacienții tratați cu placebo. După Ziua 1, bradicardia a fost raportată la 0,2% dintre pacienții tratați cu ozanimod. În timpul perioadei de întreținere, nu a fost raportată bradicardie.

Tensiune arterială crescută

În studiile clinice privind SM, pacienții cărora li s-a administrat ozanimod au prezentat o creștere medie de aproximativ 1 - 2 mmHg a tensiunii arteriale sistolice consecutiv administrării de IFN β-1a i.m., și de aproximativ 1 mmHg a tensiunii arteriale diastolice consecutiv administrării de IFN β-1a i.m. Creșterea tensiunii arteriale sistolice a fost depistată prima dată după aproximativ 3 luni de la inițierea tratamentului și a rămas stabilă pe parcursul tratamentului.

Evenimente legate de hipertensiunea arterială (hipertensiune arterială, hipertensiune arterială esențială și tensiune arterială crescută) au fost raportate ca reacții adverse la 4,5% dintre pacienții tratați cu ozanimod 0,92 mg și la 2,3% dintre pacienții tratați cu IFN β-1a i.m.

În studiile clinice privind CU, în timpul perioadei de introducere, pacienții tratați cu ozanimod au prezentat o creștere medie de 1,4 mmHg a tensiunii arteriale sistolice comparativ cu placebo (3,7 comparativ cu 2,3 mmHg) și o creștere medie de 1,7 mmHg a tensiunii arteriale diastolice comparativ cu placebo (2,3 comparativ cu 0,6 mmHg). În timpul perioadei de întreținere, pacienții tratați cu ozanimod au prezentat o creștere medie de 3,6 mmHg a tensiunii arteriale sistolice comparativ cu placebo (5,1 comparativ cu 1,5 mmHg) și o creștere medie de 1,4 mmHg a tensiunii arteriale diastolice comparativ cu placebo (2,2 comparativ cu 0,8 mmHg).

Hipertensiunea arterială a fost raportată drept reacție adversă la 1,2% dintre pacienții tratați cu ozanimod 0,92 mg și la niciunul dintre pacienții tratați cu placebo în timpul perioadei de introducere. În timpul perioadei de întreținere, hipertensiunea arterială a fost raportată la 2,2% dintre pacienți în fiecare braț de tratament. Criza hipertensivă a fost raportată la doi pacienți cărora li s-a administrat ozanimod, care s-au recuperat fără întreruperea tratamentului, și la un pacient căruia i s-a administrat placebo.

Scăderea numărului de limfocite sanguine

În studiile clinice privind SM, 3,3% dintre pacienți și în studiile clinice controlate privind CU, 3% dintre pacienți au înregistrat un număr de limfocite sub $0,2 \times 10^9/l$, valorile revenind în general peste $0,2 \times 10^9/l$ în condițiile continuării tratamentului cu ozanimod.

Infecții

În studiile clinice privind SM, rata generală a infecțiilor (35%) în timpul tratamentului cu ozanimod 0,92 mg a fost similară celei înregistrate cu IFN β -1a i.m. În studiile clinice privind SM, rata generală a infecțiilor grave în timpul tratamentului cu ozanimod (1%) a fost similară celei înregistrate cu IFN β -1a i.m. (0,8%).

În studiile clinice privind CU, în timpul perioadei de introducere, rata generală de infecții și rata de infecții grave la pacienții tratați cu ozanimod sau placebo au fost similare (9,9% față de 10,7% și, respectiv, 0,8% față de 0,4%). În timpul perioadei de întreținere, rata generală de infecții la pacienții tratați cu ozanimod a fost mai mare decât cea observată la pacienții tratați cu placebo (23% față de 12%) și rata de infecții grave a fost similară (0,9% față de 1,8%).

Ozanimod a crescut riscul de infecții herpetice, infecții ale tractului respirator superior și infecții ale tractului urinar.

Infecții herpetice

În studiile clinice privind SM, herpes zoster a fost raportat ca reacție adversă la 0,6% dintre pacienții tratați cu ozanimod 0,92 mg și la 0,2% dintre pacienții tratați cu IFN β -1a i.m.

În studiile clinice privind CU, herpes zoster a fost raportat la 0,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat ozanimod 0,92 mg și la niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo în timpul perioadei de introducere. În timpul perioadei de întreținere, herpes zoster a fost raportat la 2,2% dintre pacienții cărora li s-a administrat ozanimod 0,92 mg și la 0,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Niciuna dintre aceste infecții nu a fost gravă sau diseminată.

Sistemul respirator

Au fost observate reduceri minore, dependente de doză, ale volumului expirator forțat pe secundă (VEF1) și ale capacității vitale forțate (CVF) sub tratament cu ozanimod. În lunile 3 și 12 de tratament, în studiile clinice privind MS, modificările mediane față de valoarea inițială ale VEF1 (CVF) în grupul de tratament cu ozanimod 0,92 mg, au fost de -0,07 l și respectiv -0,1 l (-0,05 l și -0,065 l), cu modificări mai mici față de valoarea inițială în cadrul grupului IFN β -1a (VEF1: -0,01 l și -0,04 l, CVF: 0,00 l și -0,02 l).

În mod similar studiilor clinice privind SM, în perioada de introducere a studiilor clinice privind CU s-au observat mici reduceri medii ale testelor funcționale pulmonare în asociere cu ozanimod, comparativ cu placebo (la testele VEF1 și CVF). Nu s-au observat reduceri suplimentare asociate cu tratamentul cu ozanimod pe termen lung, în timpul perioadei de întreținere, și aceste mici modificări ale testelor funcționale pulmonare au fost reversibile la pacienții randomizați din nou la placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Pacienții cu supradozaj cu ozanimod trebuie monitorizați pentru depistarea apariției semnelor și simptomelor de bradicardie, care pot necesita monitorizare peste noapte. Este necesară măsurarea periodică a FC și a tensiunii arteriale și trebuie efectuată o ECG (vezi pct. 4.4 și 5.1). Scăderea FC indusă de ozanimod este reversibilă prin administrarea parenterală de atropină sau izoprenalină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA38

Mecanism de acțiune

Ozanimod este un modulator puternic al receptorului sfingozin-1 fosfatului (S1P), care se leagă cu afinitate mare de receptorii 1 și 5 ai sfingozin-1 fosfatului. Ozanimod are activitate minimă sau nu are activitate față de receptorii S1P₂, S1P₃ și S1P₄. *In vitro*, ozanimod și metaboliții săi activi majori au prezentat un grad similar de activitate și selectivitate față de receptorii S1P₁ și S1P₅. Mecanismul prin intermediul căruia ozanimod exercită efecte terapeutice în SM și CU este necunoscut, dar poate implica reducerea migrației limfocitelor în sistemul nervos central (SNC) și în intestin.

Reducerea numărului de limfocite în circulația periferică indusă de ozanimod are efecte diferite asupra subpopulațiilor leucocitare, scăderi mai mari fiind observate la celulele implicate în răspunsul imun adaptativ. Ozanimod are impact minim asupra celulelor implicate în răspunsul imun nativ, care contribuie la supraviețuirea imunitară.

Ozanimod este metabolizat în mod extensiv la om, formând un număr de metaboliți activi circulanți, inclusiv doi metaboliți majori (vezi pct. 5.2). La om, aproximativ 94% din expunerea totală la substanța activă circulantă este reprezentată de ozanimod (6%) și cei doi metaboliți majori, CC112273 (73%) și CC1084037 (15%) (vezi pct. 5.2).

Efecte farmacodinamice

Reducerea numărului de limfocite în sângele periferic

În studiile clinice controlate activ în SM și controlate cu placebo în CU, numărul mediu al limfocitelor a scăzut până la aproximativ 45% din valorile inițiale după 3 luni de tratament (numărul mediu al limfocitelor sanguine fiind de aproximativ $0,8 \times 10^9/l$) și a rămas stabil pe durata tratamentului cu ozanimod. După oprirea administrării de ozanimod 0,92 mg, timpul median de revenire în intervalul valorilor normale a numărului limfocitelor din sângele periferic a fost de aproximativ 30 zile, la aproximativ 80% până la 90% dintre pacienți înregistrându-se reveniri la valorile normale în decurs de 3 luni (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Reducerea calprotectinei fecale (CPF)

La pacienții cu CU, tratamentul cu ozanimod a avut ca rezultat o scădere a markerului inflamator, calprotectina fecală (CPF) în timpul perioadei de introducere, care s-a menținut apoi pe parcursul perioadei de întreținere.

Frecvența cardiacă și ritmul cardiac

Ozanimod poate provoca o reducere tranzitorie a frecvenței cardiace la inițierea administrării (vezi pct. 4.4 și 4.8). Acest efect cronotrop negativ este mecanistic legat de activarea canalelor de potasiu cu rectificare, cuplate în interior cu proteinele G (*G-protein-coupled inwardly rectifying potassium* (GIRK)) prin stimularea receptorilor S1P₁ de către ozanimod și metaboliții săi activi, ceea ce duce la hiperpolarizare celulară și excitabilitate redusă, cu instalarea efectului maxim asupra FC în decurs de 5 ore de la administrarea dozei. Datorită antagonismului funcțional al acestuia la nivelul receptorilor S1P₁, o schemă de creștere a dozei de ozanimod de la 0,23 mg la 0,46 mg, apoi la 0,92 mg, desensibilizează succesiv canalele GIRK până la atingerea dozei de întreținere. După perioada de creștere a dozei, pe parcursul administrării continue de ozanimod, frecvența cardiacă revine la valorile inițiale.

Potențialul de prelungire a intervalului QT

În cadrul unui studiu clinic temeinic, randomizat, controlat activ și cu placebo, cu privire la intervalul QT, care a folosit o schemă de creștere a dozei cu durata de 14 zile, cu administrarea de 0,23 mg zilnic timp de 4 zile, 0,46 mg zilnic timp de 3 zile, 0,92 mg zilnic timp de 3 zile și 1,84 mg zilnic timp de 4 zile la subiecți sănătoși, nu au fost observate dovezi ale prelungirii intervalului QTc, după cum arată

limita superioară a intervalului de încredere (II) unilateral de 95%, care a fost de sub 10 ms. Analiza scăderii dispersiei intervalului QTc pentru ozanimod și metaboliții activi majori, CC112273 și CC1084037, utilizând datele din cadrul altui studiu de Fază 1, a evidențiat faptul că limita superioară a intervalului de încredere de 95% pentru un interval QTc modelat statistic (corectat pentru grupul placebo și pentru valorile inițiale) a înregistrat valori sub 10 ms la concentrațiile plasmatice maxime ale ozanimod, obținute prin doze unice zilnice > 0,92 mg.

Eficacitate și siguranță clinică

Scleroză multiplă

Ozanimod a fost evaluat în cadrul a două studii clinice randomizate, în regim dublu-orb, cu dublă mascare a formei farmaceutice, cu grupuri paralele, controlate activ, cu structură și criterii finale de evaluare similare, la pacienți cu SM recurent-remisivă (SMRR). Studiul 1 – SUNBEAM, a fost un studiu de 1 an în urma căruia pacienții au continuat tratamentul repartizat dincolo de perioada de 12 luni, până la finalizarea studiului clinic de către ultimul pacient înrolat. Studiul 2 – RADIANCE a fost un studiu cu durata de 2 ani.

Doza de ozanimod a fost de 0,92 mg și de 0,46 mg, cu administrare orală o dată pe zi, cu o doză inițială de 0,23 mg în zilele 1-4, urmată de o creștere până la 0,46 mg în zilele 5-7, urmată de doza repartizată în Ziua 8 și ulterior. Doza de IFN β -1a, comparatorul activ, a fost de 30 μ g, administrată intramuscular o dată pe săptămână.

Ambele studii au inclus pacienți cu boală activă, definită prin prezentarea a cel puțin unei recurențe în intervalul anului anterior sau o recurență în intervalul a doi ani anteriori cu semne ale apariției a minimum unei leziuni intens gadolinofile în anul anterior și care au înregistrat un scor între 0 și 5 pe Scala Kurtzke extinsă a dizabilității (EDSS).

Evaluările neurologice au fost efectuate la momentul inițial, la fiecare 3 luni și la momentul suspectării apariției unei recurențe. Investigațiile imagistice IRM au fost efectuate la momentul inițial (Studiile 1 și 2), la 6 luni (SUNBEAM), la 1 an (Studiile 1 și 2) și la 2 ani (RADIANCE).

Primul rezultat important al ambelor studii, SUNBEAM și RADIANCE, a fost rata anuală a recurențelor (RAR) pe parcursul perioadei de tratament (minimum 12 luni) pentru SUNBEAM și la 24 luni pentru RADIANCE. Al doilea rezultat important a inclus 1) numărul leziunilor noi sau mărite în hipersemnal T2, evidențiate imagistic prin IRM la 12 luni și la 24 luni; 2) numărul de leziuni intens gadolinofile în hipersemnal T1, evidențiate imagistic prin IRM la 12 luni și la 24 luni; și 3) timpul până la confirmarea progresiei dizabilității, definită ca o creștere a EDSS cu minimum 1 punct față de valorile inițiale, susținută pe o perioadă de 12 săptămâni. Confirmarea progresiei dizabilității a fost evaluată prospectiv în cadrul unei analize cumulate a Studiilor 1 și 2.

În cadrul studiului SUNBEAM 1346 pacienți au fost randomizați în vederea administrării de ozanimod 0,92 mg (n = 447), ozanimod 0,46 mg (n = 451) sau IFN β -1a i.m. (n = 448); studiul a fost finalizat de pacienți după cum urmează: 94% dintre pacienții tratați cu ozanimod 0,92 mg, 94% dintre pacienții tratați cu ozanimod 0,46 mg și 92% dintre pacienții tratați cu IFN β -1a i.m. În cadrul studiului RADIANCE 1313 pacienți au fost randomizați în vederea administrării de ozanimod 0,92 mg (n = 433), ozanimod 0,46 mg (n = 439) sau IFN β -1a i.m. (n = 441); studiul a fost finalizat de pacienți după cum urmează: 90% dintre pacienții tratați cu ozanimod 0,92 mg, 85% dintre pacienții tratați cu ozanimod 0,46 mg și 85% dintre pacienții tratați cu IFN β -1a i.m. Pacienții înscriși în cele două studii au avut o vârstă medie de 35,5 ani (interval 18-55), 67% au fost femei, timpul mediu de la instalarea simptomelor SM a fost de 6,7 ani. Scorul EDSS median la momentul inițial a fost de 2,5; la aproximativ o treime dintre pacienți s-a administrat un tratament de modificare a bolii (TMB), cu precădere interferon sau acetat de glatiramer. La momentul inițial, numărul mediu al recurențelor în anul anterior a fost de 1,3, iar 45% dintre pacienți au prezentat una sau mai multe leziuni intens gadolinofile în hipersemnal T1 (în medie 1,7).

Rezultatele studiilor SUNBEAM și RADIANCE sunt prezentate în Tabelul 3. Eficacitatea a fost demonstrată pentru ozanimod 0,92 mg, cu un efect al dozei observat pentru criteriile finale de evaluare ale studiului, prezentate în Tabelul 3. Demonstrarea eficacității pentru doza de 0,46 mg a fost mai puțin solidă, întrucât această doză nu a evidențiat un efect semnificativ pentru criteriul final de evaluare principal din studiul RADIANCE, la evaluarea prin strategia preferată conform modelului binomial negativ.

Tabelul 3: Principalele criterii finale de evaluare clinice și IRM la pacienții cu SMR din cadrul Studiului 1 – SUNBEAM și Studiului 2 – RADIANCE

Criterii finale de evaluare	SUNBEAM (≥ 1 an)*		RADIANCE (2 ani)	
	Ozanimod 0,92 mg (n=447) %	IFN β-1a i.m. 30 μg (n=448) %	Ozanimod 0,92 mg (n=433) %	IFN β-1a i.m. 30 μg (n=441) %
Criterii finale de evaluare clinice				
Rata anuală de recurență (criteriu final de evaluare principal)	0,181	0,350	0,172	0,276
Reducere relativă	48% (p<0,0001)		38% (p<0,0001)	
Proporția absenței recurențelor**	78% (p=0,0002) ¹	66%	76% (p=0,0012) ¹	64%
Proporția progresiei confirmate a dizabilității (PCD) la 3 luni† ² Risc relativ (ÎI 95%)	7,6% ozanimod față de 7,8% IFN β-1a i.m. 0,95 (0,679, 1,330)			
Proporția PCD la 6 luni† ^{2#} Risc relativ (ÎI 95%)	5,8% ozanimod față de 4,0% IFN β-1a i.m. 1,413 (0,922, 2,165)			
Criterii finale de evaluare IRM				
Numărul mediu de leziuni noi sau mărite, intens gadolinofile în hipersemnal T2, evidențiate imagistic prin IRM ³	1,465	2,836	1,835	3,183
Reducere relativă	48% (p<0,0001)		42% (p<0,0001)	
Numărul mediu de leziuni intens gadolinofile în hipersemnal T1 ⁴	0,160	0,433	0,176	0,373
Reducere relativă	63% (p<0,0001)		53% (p=0,0006)	

* Durata medie a fost de 13,6 luni

† Valoare p nominală pentru criteriile finale de evaluare care nu au fost incluse în testarea ierarhică și nu au fost ajustate pentru multiplicitate

‡ Progresia dizabilității definită ca creșterea cu 1 punct a scorului pe scala EDSS, confirmată la 3 luni sau la 6 luni ulterior

Într-o analiză *post hoc* a PCD la 6 luni, care a inclus date din studiul de extensie în regim deschis (Studiul 3), RR (ÎI 95%) s-a dovedit a fi de 1,040 (0,730, 1,482).

¹ Test log rank

² Analiza cumulată planificată prospectiv a Studiilor 1 și 2

³ Peste 12 luni pentru Studiul 1 și peste 24 luni pentru Studiul 2

⁴ La 12 luni pentru Studiul 1 și la 24 luni pentru Studiul 2

În cadrul studiilor SUNBEAM și RADIANCE, în urma tratamentului cu ozanimod 0,92 mg s-au obținut scăderi ale modificării procentuale medii față de momentul inițial a volumului cerebral normalizat, comparativ cu IFN beta-1a i.m. (-0,41% față de -0,61% și -0,71% față de -0,94%, valoarea p nominală <0,0001 pentru ambele studii).

Studiile au înrolat pacienți netratați anterior și pacienți tratați anterior cu TMB, cu boală activă, conform definiției caracteristicilor clinice sau imagistice. Analizele post-hoc ale grupelor de pacienți cu niveluri diferite de activitate a bolii la momentul inițial, inclusiv boală activă și înalt activă, au indicat faptul că eficacitatea ozanimod asupra criteriilor finale de evaluare clinice și imagistice a fost în concordanță cu cea din cadrul populației generale.

Date pe termen lung

Pacienții care au finalizat studiile de fază 3 SUNBEAM și RADIANCE au putut participa la un studiu de extensie deschis (Studiul 3 – DAYBREAK). Dintre cei 751 pacienți randomizați inițial la ozanimod 0,92 mg și tratați pe o perioadă de minimum 3 ani, RAR (ajustată) a fost de 0,124 după al 2-lea an de tratament.

Colită ulcerativă

Eficacitatea și siguranța ozanimod au fost evaluate în două studii clinice multicentrice, randomizate, în regim dublu-orb și controlate cu placebo [TRUENORTH-I (perioada de introducere) și TRUENORTH-M (perioada de întreținere)] la pacienți adulți cu vârsta sub 75 ani, cu colită ulcerativă activă moderată și severă. TRUENORTH-I a inclus pacienți care au fost randomizați 2:1 la ozanimod 0,92 mg sau placebo. Perioada de introducere cu durată de 10 săptămâni (TRUENORTH-I) a fost urmată de o perioadă de întreținere și retragere randomizată, cu durata de 42 săptămâni (TRUENORTH-M), cumulând o perioadă totală de terapie de 52 săptămâni. Ozanimod a fost administrat în monoterapie (adică fără utilizarea concomitentă a medicamentelor biologice și a imunosupresoarelor necorticosteroiene) în CU.

Studiul a inclus pacienți cu colită ulcerativă activă moderată și severă definită la momentul inițial (săptămâna 0) drept un scor Mayo între 6 și 12, inclusiv un subscor Mayo endoscopic ≥ 2 .

TRUENORTH-I (studiu de introducere)

În TRUENORTH-I, pacienții au fost randomizați la ozanimod 0,92 mg administrat pe cale orală o dată pe zi (n=429) sau placebo (n=216), începând cu o doză de titrare (vezi pct. 4.2). Pacienților li s-au administrat concomitent aminosalicilați (de exemplu, mesalazină 71%; sulfasalazină 13%) și/sau corticosteroizi cu administrare orală (33%) la o doză stabilă anterior sau în timpul perioadei de introducere.

Au existat 30% dintre pacienți cu răspuns inadecvat, pierderea răspunsului sau intoleranță la blocante TNF. Dintre acești pacienți cu terapie biologică anterioară, 63% au primit cel puțin două sau mai multe medicamente biologice, inclusiv blocante TNF; 36% nu au avut niciodată răspuns la cel puțin un blocant TNF; 65% au pierdut răspunsul la un blocant TNF; 47% au primit un blocant al receptorului de integrină (de exemplu, vedolizumab). Au existat 41% dintre pacienți fără răspuns și/sau cu intoleranță la imunomodulatoare. La momentul inițial, pacienții aveau un scor Mayo median de 9; 65% dintre pacienți mai mic sau egal cu 9, iar 35% mai mare de 9.

Criteriul final de evaluare principal a fost remisiunea clinică în săptămâna 10 și criteriile finale de evaluare secundare cheie în săptămâna 10 au fost răspunsul clinic, îmbunătățirea endoscopică și vindecarea mucoasei.

O proporție semnificativ mai mare dintre pacienții tratați cu ozanimod a obținut remisiunea clinică, răspunsul clinic, îmbunătățirea endoscopică și vindecarea mucoasei, comparativ cu placebo, în săptămâna 10, așa cum se arată în Tabelul 4.

Tabelul 4: Proporția de pacienți care a întrunit criteriile finale de evaluare a eficacității în perioada de introducere din TRUENORTH-I (în săptămâna 10)

	Ozanimod 0,92 mg (N=429)		Placebo (N=216)		Diferența între tratamente % ^a (ÎI 95%)
	n	%	n	%	
Remisiune clinică^b	79	18%	13	6%	12% (7,5; 17,2)^f
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	66/299	22%	10/151	7%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	13/130	10%	3/65	5%	
Răspuns clinic^c	205	48%	56	26%	22% (14,4; 29,3)^f
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	157/299	53%	44/151	29%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	48/130	37%	12/65	19%	
Îmbunătățire endoscopică^d	117	27%	25	12%	16% (9,7; 21,7)^f
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	97/299	32%	18/151	12%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	20/130	15%	7/65	11%	
Vindecarea mucoasei^e	54	13%	8	4%	9% (4,9; 12,9)^g
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	47/299	16%	6/151	4%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	7/130	5%	2/65	3%	

ÎI = interval de încredere; TNF = factor de necroză tumorală.

^a Diferența între tratamente (ajustată în funcție de factorii de stratificare ai expunerii anterioare la un blocant TNF și utilizării de corticosteroizi la momentul inițial).

^b Remisiunea clinică este definită drept: SSR = 0, SFS ≤ 1 (și o scădere de ≥ 1 punct față de valoarea inițială a SFS) și un subscor endoscopic ≤ 1 fără fragilitate.

^c Răspunsul clinic este definit drept o reducere față de valoarea inițială a scorului Mayo cu 9 puncte de ≥ 2 puncte și ≥ 35% și o reducere față de valoarea inițială a SSR de ≥ 1 punct și un SSR absolut ≤ 1 punct.

^d Îmbunătățirea endoscopică este definită drept un scor Mayo endoscopic ≤ 1 fără fragilitate.

^e Vindecarea mucoasei definită drept atât un scor Mayo endoscopic ≤ 1 punct fără fragilitate, cât și remisiune histologică (scor al indicelui Geboes < 2,0, ceea ce indică absența neutrofililor în criptele epiteliale sau în lamina propria, absența creșterii eozinofililor și absența distrugerii criptelor, a eroziunilor, ulcerărilor sau granulațiilor țesutului).

^f p < 0,0001.

^g p < 0,001.

Subscorurile sângerării rectale (SSR) și frecvenței scaunelor (SFS)

Scăderile subscorurilor sângerării rectale și frecvenței scaunelor au fost observate încă din săptămâna 2 (adică, 1 săptămână după finalizarea titrării dozei cu durata de 7 zile) la pacienții tratați cu ozanimod. O proporție nominală semnificativ mai mare dintre pacienți a obținut remisiunea simptomatică, definită ca SSR=0 și SFS≤1 și o reducere față de valoarea inițială ≥1, cu ozanimod 0,92 mg comparativ cu placebo în săptămâna 5 (27% comparativ cu 15%) și în săptămâna 10 din perioada de introducere (37,5% comparativ cu 18,5%).

Pacienții care au prezentat o scădere de cel puțin 1 punct față de valoarea inițială a SFS și/sau a SSR, dar care nu au obținut răspunsul clinic sau remisiunea clinică în săptămâna 10 din TRUENORTH-I, au prezentat o rată crescută de remisiune simptomatică în urma a 5 săptămâni suplimentare de tratament cu ozanimod, 21% (26/126). La acești pacienți, rata de remisiune simptomatică a continuat să crească pe parcursul a 46 săptămâni suplimentare de tratament, 50% (41/82).

TRUENORTH-M (studiu de întreținere)

Pentru a fi randomizați la tratament în cadrul studiului de întreținere (TRUENORTH-M), era necesar ca pacienții să fi primit ozanimod 0,92 mg și să fi avut răspuns clinic în săptămâna 10 a perioadei de introducere. Pacienții puteau proveni fie din TRUENORTH-I, fie din grupul căruia i se administrase ozanimod 0,92 mg în regim deschis. Pacienții au fost randomizați (din nou) în regim dublu-orb (1:1) pentru a li se administra ozanimod 0,92 mg (n=230) sau placebo (n=227) timp de 42 săptămâni. Durata totală a studiului a fost de 52 săptămâni, inclusiv perioada de introducere și de întreținere. Evaluările eficacității au avut loc în săptămâna 52. A fost necesară menținerea unei doze stabile de aminosalicilați administrați concomitent până în săptămâna 52. Pacienții care luau concomitent corticosteroizi trebuiau să reducă treptat doza la intrarea în perioada de întreținere.

La intrarea în studiu, 35% dintre pacienți erau în remisiune clinică, 29% dintre pacienți luau corticosteroizi și 31% dintre pacienți fuseseră tratați anterior cu blocante TNF.

Așa cum se arată în Tabelul 5, criteriul final de evaluare principal a fost proporția de pacienți în remisiune clinică în săptămâna 52. Criteriile finale de evaluare secundare cheie în săptămâna 52 au fost proporția de pacienți cu răspuns clinic, îmbunătățire endoscopică, menținere a remisiunii clinice în săptămâna 52 în rândul pacienților în remisiune în săptămâna 10, remisiune clinică fără corticosteroizi, vindecare a mucoasei și remisiune clinică durabilă.

Tabelul 5: Proporția de pacienți care a întrunit criteriile finale de evaluare a eficacității în perioada de întreținere din TRUENORTH-M (în săptămâna 52)

	Ozanimod 0,92 mg (N=230)		Placebo (N=227)		Diferența între tratamente % ^a (ÎI 95%)
	n	%	n	%	
Remisiune clinică^b	85	37%	42	19%	19% (10,8; 26,4)ⁱ
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	63/154	41%	35/158	22%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	22/76	29%	7/69	10%	
Răspuns clinic^c	138	60%	93	41%	19% (10,4; 28,0)ⁱ
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	96/154	62%	76/158	48%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	42/76	55%	17/69	25%	
Îmbunătățire endoscopică^d	105	46%	60	26%	19% (11,0; 27,7)^j
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	77/154	50%	48/158	30%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	28/76	37%	12/69	17%	
Menținerea remisiunii clinice în săptămâna 52 în subșetul de pacienți care au obținut remisiunea în săptămâna 10^e	41/79	52%	22/75	29%	24% (9,1; 38,6)^k
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	37/64	58%	19/58	33%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	4/15	27%	3/17	18%	

	Ozanimod 0,92 mg (N=230)		Placebo (N=227)		Diferența între tratamente % ^a (ÎI 95%)
	n	%	n	%	
Remisiunea clinică fără corticosteroizi^f	73	32%	38	17%	15% (7,8; 22,6)^j
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	55/154	36%	31/158	20%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	18/76	24%	7/69	10%	
Vindecarea mucoasei^g	68	30%	32	14%	16% (8,2; 22,9)^j
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	51/154	33%	28/158	18%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	17/76	22%	4/69	6%	
Durata remisiunii clinice^h	41	18%	22	10%	8% (2,8; 13,6)^l
Fără expunere anterioară la un blocant TNF	37/154	24%	19/158	12%	
Cu expunere anterioară la un blocant TNF	4/76	5%	3/69	4%	

ÎI = interval de încredere; TNF = factor de necroză tumorală.

^a Diferența între tratamente (ajustată în funcție de factorii de stratificare ai remisiunii clinice și utilizării concomitente de corticosteroizi în săptămâna 10).

^b Remisiunea clinică este definită drept: SSR = 0 puncte și SFS ≤ 1 punct (și o scădere de ≥ 1 punct față de valoarea inițială a SFS) și un subscor endoscopic ≤ 1 punct fără fragilitate.

^c Răspunsul clinic este definit drept: O reducere față de valoarea inițială a scorului Mayo cu 9 puncte de ≥ 2 puncte și ≥ 35% și o reducere față de valoarea inițială a SSR de ≥ 1 punct și un SSR absolut ≤ 1 punct.

^d Îmbunătățirea endoscopică este definită drept: Un subscor endoscopic ≤ 1 punct fără fragilitate.

^e Menținerea remisiunii clinice definită drept remisiune clinică în săptămâna 52 în subsetul de pacienți care au obținut remisiunea clinică în săptămâna 10.

^f Remisiunea fără corticosteroizi este definită drept remisiune clinică în săptămâna 52 fără administrare de corticosteroizi timp de ≥ 12 săptămâni.

^g Vindecarea mucoasei este definită drept atât un scor Mayo endoscopic ≤ 1 fără fragilitate, cât și remisiune histologică (scor al indicelui Geboes < 2,0, ceea ce indică absența neutrofilelor în criptele epiteliale sau în lamina propria, absența creșterii eozinofilelor și absența distrugerii criptelor, a eroziunilor, ulcerărilor sau granulațiilor țesutului)

^h Remisiunea clinică durabilă este definită drept remisiune clinică în săptămâna 10 și în săptămâna 52 la toți subiecții care au intrat în perioada de întreținere.

ⁱ p < 0,0001.

^j p < 0,001.

^k p = 0,0025.

^l p = 0,0030.

Vindecarea mucoasei fără steroizi și remisiunea simptomatică fără steroizi (cu două componente)

O proporție semnificativ mai mare dintre pacienții tratați în mod continuu cu ozanimod 0,92 mg comparativ cu pacienții randomizați din nou la placebo a obținut remisiunea simptomatică fără corticosteroizi (cel puțin 12 săptămâni) (42,2% cu ozanimod comparativ cu 30,4% cu placebo) și îmbunătățirea endoscopică fără corticosteroizi (cel puțin 12 săptămâni) (40,0% cu ozanimod comparativ cu 23,3% cu placebo) în săptămâna 52.

Remisiunea histologică în săptămâna 10 și 52

Remisiunea histologică (definită drept un scor al indicelui Geboes < 2,0 puncte) a fost evaluată în săptămâna 10 din TRUENORTH-I și în săptămâna 52 din TRUENORTH-M. În săptămâna 10, o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu ozanimod 0,92 mg a obținut remisiune histologică (18%), comparativ cu pacienții tratați cu placebo (7%). În săptămâna 52, menținerea acestui efect s-a observat la o proporție semnificativ mai mare de pacienți cu remisiune histologică, la pacienții tratați cu ozanimod 0,92 mg (34%), comparativ cu pacienții tratați cu placebo (16%).

Date pe termen lung

Pacienții care nu au obținut răspuns clinic la sfârșitul perioadei de introducere, au pierdut răspunsul în perioada de întreținere sau au finalizat studiul TRUENORTH au fost eligibili pentru un studiu-extensie în regim deschis (SED) și li s-a administrat ozanimod 0,92 mg. La pacienții care au intrat în SED, remisiunea clinică, răspunsul clinic, îmbunătățirea endoscopică și remisiunea simptomatică au fost în general menținute până la săptămâna 142. În acest studiu-extensie, nu au fost identificate noi probleme de siguranță la pacienții cu colită ulcerativă (cu o durată medie a tratamentului de 22 luni).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ozanimod la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în SM și CU (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ozanimod este metabolizat în mod extensiv la om, formând un număr de metaboliți activi circulanți, incluzând doi metaboliți activi majori, CC112273 și CC1084037, ce prezintă un grad de activitate și selectivitate față de sub-receptorii S1P₁ și S1P₅ similar cu substanța principală. Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) pentru ozanimod, CC112273 și CC1084037 au crescut proporțional de-a lungul intervalului de dozaj al ozanimodului, cuprins între 0,46 mg și 0,92 mg (între 0,5 și 1 ori doza recomandată). După administrări multiple, aproximativ 94% din expunerea totală la substanța activă circulantă este reprezentată de ozanimod (6%), CC112273 (73%) și CC1084037 (15%). La doza de 0,92 mg administrată oral o dată pe zi la pacienții cu SMRR, media geometrică [coeficientul de variație (CV%)], C_{max} și $ASC_{0-24ore}$ în starea de echilibru au fost de 231,6 pg/ml (37,2%), respectiv de 4223 pg*oră/ml (37,7%) pentru ozanimod și de 6378 pg/ml (48,4%), respectiv de 132861 pg*oră/ml (45,6%) pentru CC112273. Valorile C_{max} și $ASC_{0-24ore}$ pentru CC1084037 reprezintă aproximativ 20% din valorile aferente CC112273. Factorii ce afectează CC112273 afectează și CC1084037, întrucât aceștia sunt metaboliți interconvertibili. Analiza farmacocinetică populațională a indicat că nu există diferențe semnificative în ceea ce privește acești parametri farmacocinetici la pacienții cu SM sau CU recidivantă.

Absorbție

T_{max} pentru ozanimod este de aproximativ 6-8 ore. T_{max} pentru CC112273 este de aproximativ 10 ore. Administrarea ozanimod cu alimente hiperlipidice și hiper calorice nu a influențat expunerea ozanimod (C_{max} și ASC). Prin urmare, ozanimod poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Media (CV%) pentru volumul aparent de distribuție al ozanimod (V_z/F) a fost de 5590 l (27%), indicând distribuția extensivă în țesuturi. Legarea ozanimodului de proteinele plasmatice umane este de aproximativ 98,2%. Legarea CC112273 și CC1084037 de proteinele plasmatice umane este de aproximativ 99,8% și, respectiv, 99,3%.

Metabolizare

Ozanimod este metabolizat în proporție mare prin multiple căi de metabolizare, incluzând aldehid-dehidrogenaza și alcool-dehidrogenaza (ALDH/ADH), izoformele 3A4 și 1A1 ale citocromul P450 (CYP) și microflora intestinală, fără ca metabolizarea ozanimod să fie predominantă de un singur sistem enzimatic. După doze repetate, ASC ale celor doi metaboliți majori, CC112273 și CC1084037, depășesc de 13 ori și, respectiv, de 2,5 ori ASC a ozanimod. Studiile *in vitro* arată că monoaminoxidaza B (MAO-B) este responsabilă pentru formarea CC112273 (prin intermediul metabolitului activ minor intermediar RP101075), în timp ce citocromul CYP2C8 și oxidoreductazele sunt implicate în metabolizarea CC112273. CC1084037 se formează direct din CC112273, trecând printr-un proces reversibil de transformare metabolică în CC112273. Interconversia dintre acești 2

metaboliți activi este mediată de carbonilreductaze (CBR), aldoketoreductaza (AKR) 1C1/1C2 și/sau de enzimele 3β- și 11β-hidroxisteroid dehidrogenază (HSD).

Eliminare

Media (CV%) pentru clearance-ul aparent după administrarea orală de ozanimod a fost de aproximativ 192 l/oră (37%). Media (CV%) timpului de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) al ozanimod a fost de aproximativ 21 ore (15%). Starea de echilibru pentru ozanimod a fost obținută în decurs de 7 zile, rata estimată de acumulare după administrări orale repetate de 0,92 mg o dată pe zi fiind de aproximativ 2. Media (CV%) pentru timpul efectiv de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) modelat statistic al CC112273 a fost de aproximativ 11 zile (104%) la pacienții cu SMR, cu media (CV%) pentru timpul de atingere a stării de echilibru de aproximativ 45 zile (45%) și cu rata de acumulare de aproximativ 16 (101%), ceea ce indică predominanța CC112273 față de ozanimod. Concentrațiile plasmatice ale CC112273 și ale metabolitului său direct interconvertibil CC1084037 au scăzut în paralel în faza terminală, obținându-se valori similare ale $t_{1/2}$ pentru ambii metaboliți. Se așteaptă ca atingerea stării de echilibru și rata de acumulare pentru CC1084037 să fie similare celor aferente CC112273.

După o doză orală unică de ozanimod radiomarcant cu [^{14}C] 0,92 mg, aproximativ 26% și 37% din radioactivitate a fost recuperată în urină și, respectiv, în materiile fecale, fiind compusă în principal din metaboliți inactivi. Concentrațiile în urină ale ozanimod, CC112273 și CC1084037 au fost neglijabile, indicând faptul că clearance-ul renal nu reprezintă o cale excretoare importantă pentru ozanimod, CC112273 și CC1084037.

Farmacocinetica la grupe specifice de pacienți

Insuficiență renală

În cadrul unui studiu clinic dedicat privind insuficiența renală, după administrarea orală a unei doze unice de ozanimod 0,23 mg, expunerile (ASC_{final}) pentru ozanimod și CC112273 au fost cu aproximativ 27% mai crescute, respectiv cu 23% mai scăzute la pacienții cu insuficiență renală cronică terminală ($n = 8$) în comparație cu pacienții cu funcție renală normală ($n = 8$). Pe baza acestui studiu clinic nu au fost evidențiate efecte relevante din punct de vedere clinic ale insuficienței renale asupra farmacocineticii ozanimod sau CC112273. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

În cadrul unui studiu clinic dedicat privind insuficiența hepatică, după administrarea orală a unei doze unice de ozanimod 0,23 mg, expunerile (ASC_{final}) pentru ozanimod și CC112273 au fost cu aproximativ 11% mai scăzute, respectiv cu 31% mai scăzute, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A; $n = 8$), în comparație cu pacienții cu funcție hepatică normală ($n = 7$). Expunerile (ASC_{final}) pentru ozanimod și CC112273 au fost cu aproximativ 27% mai crescute, respectiv cu 33% mai scăzute, la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B; $n = 8$), în comparație cu pacienții cu funcție hepatică normală ($n = 8$). Aceste diferențe nu au fost considerate a fi semnificative clinic. Nu a fost evaluată farmacocinetica ozanimod la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child-Pugh clasa A și B). Utilizarea ozanimod la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C) este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Vârștnici

Analiza farmacocinetică populațională a arătat că expunerea la starea de echilibru (ASC) a CC112273, la pacienții cu vârsta de 65 ani, a fost cu aproximativ 3 - 4% mai mare decât la pacienții cu vârsta de 45 - 65 ani și cu 27% mai mare decât la pacienții adulți cu vârsta sub 45 ani. Nu există nicio diferență farmacocinetică semnificativă la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind administrarea ozanimod la copii sau adolescenți (cu vârsta < 18 ani).

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul studiilor de toxicologie cu doze repetate la șoarece (până la 4 săptămâni), șobolan (până la 26 săptămâni) și maimuță (până la 39 săptămâni), ozanimod a afectat considerabil sistemul limfoid (limfopenie, atrofie limfoidă și răspuns redus al anticorpilor) și a crescut greutatea plămânilor, precum și incidența infiltrațiilor mononucleare în spațiile alveolare, fapt ce concordă cu activitatea sa primară la nivelul receptorilor SIP₁ (vezi pct. 5.1). La valorile la care nu s-a observat nicio reacție adversă în studiile privind toxicitatea cronică, expunerile sistemice la metaboliții activi principali disproporționați și persistenți la om, CC112273 și CC1084037 (vezi pct. 5.2), și chiar la substanța activă totală la om (ozanimod asociat cu metaboliții menționați) au fost mai mici decât cele preconizate la pacienți la doza maximă la om, de ozanimod 0,92 mg.

Genotoxicitate și carcinogenitate

Ozanimod și principalii metaboliți activi ai acestuia la om nu au evidențiat potențial de genotoxicitate *in vitro* sau *in vivo*.

Carcinogenitatea ozanimod a fost evaluată într-un studiu biologic la șoarece Tg.rasH2 cu durata de 6 luni și într-un studiu biologic la șobolan cu durata de doi ani. În cadrul studiului biologic la șobolan cu durata de doi ani, nu au existat tumori asociate tratamentului la nicio doză de ozanimod. Totuși, expunerea metaboliților la cea mai mare doză testată a reprezentat 62% din expunerea la om pentru CC112273 și de 18% din expunerea la om pentru CC1084037, la doza clinică maximă de ozanimod 0,92 mg.

În cadrul studiului la șoarece Tg.rasH2 cu durata de 6 luni, hemangiosarcoamele au crescut într-o manieră semnificativă statistic și asociată cu doza. La dozaje scăzute (8 mg/kg și zi), incidența hemangiosarcoamelor a fost crescută semnificativ din punct de vedere statistic la masculi și acest lucru a fost valabil atât la masculi, cât și la femele la dozaje mijlocii și crescute (25 mg/kg și zi și 80 mg/kg și zi), comparativ cu grupul martor concomitent. Spre deosebire de șobolan și de om, la șoarece, răspunsul receptorului SIP₁ la stimulul agonist determină producția continuă a factorului de creștere placentar 2 (PLGF2) și, ca urmare, mitoze persistente ale celulelor vasculare endoteliale, putând duce la apariția hemangiosarcoamelor specifice speciei, așa cum s-a observat la administrarea agonștilor receptorului SIP₁. Prin urmare, este posibil ca răspunsul receptorului SIP₁ la stimulul agonist în legătură cu hemangiosarcoamele la șoarece să fie specific speciei și nu predictiv pentru un risc la om.

Nu a fost semnalată prezența altor tumori asociate tratamentului la nicio doză din cadrul studiului la șoarece Tg.rasH2. La doza cea mai scăzută testată, expunerea la șoarecii Tg.rasH2 la cei doi metaboliți activi umani principali disproporționați a fost, pentru CC112273, de 2,95 ori, iar pentru CC1084037, de 1,4 ori mai mare față de expunerea la om la doza clinică maximă de ozanimod 0,92 mg.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Ozanimod nu are niciun efect asupra fertilității masculine și feminine în doze de până la 150 ori expunerea sistemică la substanța activă totală (ozanimod asociat cu metaboliții CC112273 și CC1084037) la doza maximă la om, de ozanimod 0,92 mg.

Dezvoltarea embriofetală a fost afectată în mod advers de tratamentul matern cu ozanimod, cu marje de siguranță scăzute (șobolan) sau absente (iepure) pe baza comparației dintre expunerile sistemice la substanța activă totală, având ca rezultat embriofetalitate și teratogenitate (edem generalizat/anasarca și malpoziția testiculelor la șobolan, malpoziția vertebrelor caudale și malformații ale vaselor mari la iepure). Caracteristicile vasculare la șobolan și iepure sunt concordante cu farmacologia preconizată a SIP₁.

Dezvoltarea pre- și postnatală nu a fost afectată de administrarea ozanimod în doze de până la 5,6 ori expunerea sistemică la substanța activă totală, la doza maximă la om, de ozanimod 0,92 mg.

Ozanimod și metaboliții acestuia au fost prezenți în laptele matern la șobolan.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Învelișul capsulei

Zeposia 0,23 mg și 0,46 mg

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172).

Zeposia 0,92 mg

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172).

Cerneală de tipărire

Shellac (E904)
Oxid negru de fer (E172)
Propilenglicol (E1520)
Soluție de amoniu concentrată (E527)
Hidroxid de potasiu (E525)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din policlorură de vinil (PVC)/ policlorotrifluoroetilenă (PCTFE) / folie de aluminiu.

Pachet de inițiere a tratamentului: Zeposia 0,23 mg și 0,46 mg

Mărime de ambalaj de 7 capsule (4 x 0,23 mg, 3 x 0,46 mg).

Pachet de întreținere: Zeposia 0,92 mg

Mărime de ambalaj de 28 sau 98 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pachet de inițiere a tratamentului – Zeposia 0,23 mg/ 0,46 mg capsule

EU/1/20/1442/001 (mărime de ambalaj de 7 capsule)

Pachet de întreținere – Zeposia 0,92 mg capsule

EU/1/20/1442/002 (mărime de ambalaj de 28 capsule)

EU/1/20/1442/003 (mărime de ambalaj de 98 capsule)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 mai 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea pe piață a Zeposia® în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să stabilească, de comun acord cu autoritatea națională competentă, conținutul și formatul programului educativ, inclusiv suporturile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru în care Zeposia este pus pe piață, se va pune la dispoziția tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății care intenționează să prescrie Zeposia, un pachet informativ pentru profesioniștii din domeniul sănătății, care conține următoarele:

- Informații despre unde se poate găsi cel mai nou Rezumat al caracteristicilor produsului (RCP);
- Listă de verificare pentru consiliere pentru profesioniștii din domeniul sănătății;
- Ghidul persoanei care îngrijește pacientul;
- Card de reamintire pentru pacientă specific sarcinii.

Listă de verificare pentru consiliere pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Lista de verificare pentru consiliere pentru profesioniștii din domeniul sănătății va conține următoarele mesaje cheie:

- Creșterea treptată a dozei la inițierea tratamentului
 - Se începe tratamentul cu doza de 0,23 mg o dată pe zi din Ziua 1 până în Ziua 4, apoi se crește doza la 0,46 mg o dată pe zi din Ziua 5 până în Ziua 7. După perioada de 7 zile de creștere a dozei, doza este de 0,92 mg o dată pe zi, începând din Ziua 8.
- Reinițierea terapiei după întreruperea tratamentului
 - Este recomandat a se urma aceeași schemă de creștere a dozei, descrisă în tabelul de mai sus, atunci când tratamentul este întrerupt timp de:
 - 1 zi sau mai mult în timpul primelor 14 zile de tratament.
 - mai mult de 7 zile consecutive între Ziua 15 și Ziua 28 de tratament.
 - mai mult de 14 zile consecutive după Ziua 28 de tratament.
- Dacă întreruperea tratamentului are durata mai scurtă decât cea de mai sus, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză, conform planificării.
- Cerințe de monitorizare la inițierea tratamentului:
 - Înainte de prima doză
 - Se va efectua o electrocardiogramă (ECG) inițială, anterior primei doze de Zeposia;
 - Se vor avea în vedere rezultatele recente (din ultimele 6 luni) ale testelor funcționale hepatice pentru valorile transaminazelor și bilirubinei;
 - Se vor avea în vedere rezultatele recente (din ultimele 6 luni sau după încetarea terapiei anterioare) ale hemoleucogramei complete, inclusiv numărul de limfocite;
 - Se va programa o evaluare oftalmologică înainte de a iniția tratamentul cu Zeposia la pacienții cu diabet zaharat, uveită sau istoric de boală retiniană;
 - Un rezultat negativ al testului de sarcină trebuie confirmat înainte de inițierea tratamentului cu Zeposia la femeile aflate la vârsta fertilă.
 - Până la 6 ore după prima doză pentru pacienții care necesită monitorizarea primei doze
 - La pacienții cu anumite afecțiuni cardiace preexistente (frecvență cardiacă în repaus < 55 bpm, bloc AV de gradul II [tip Mobitz I] sau antecedente de infarct miocardic sau insuficiență cardiacă)
 - Se va monitoriza timp de 6 ore de la administrarea primei doze de Zeposia, prin verificarea pulsului și a tensiunii arteriale din oră în oră, pentru a decela semnele și simptomele bradicardiei simptomatice.
 - Se va efectua o ECG înainte de și la finalul perioadei de monitorizare de 6 ore.
 - Monitorizarea extinsă poate fi necesară în următoarele situații dacă la 6 ore după administrarea dozei
 - frecvența cardiacă este mai mică de 45 bpm
 - frecvența cardiacă este la cea mai mică valoare după administrarea dozei, sugerând posibilitatea ca scăderea maximă a frecvenței cardiace să nu se fi instalat încă
 - există semnale ale apariției unui bloc AV de grad II sau mai mare la ECG efectuată la 6 ore după administrarea dozei
 - interval QTc \geq 500 msec
 - Când se începe tratamentul cu Zeposia la pacienți cu:
 - Antecedente de stop cardiac, boală cerebrovasculară, hipertensiune arterială necontrolată sau apnee în somn severă netratată, antecedente de sincopă recurentă sau bradicardie simptomatică;
 - Prelungire semnificativă preexistentă a intervalului QT (QTc mai mare de 500 msec) sau alți factori de risc pentru prelungirea intervalului QT, precum și pacienți aflați sub tratament cu alte medicamente, diferite de betablocante și blocante ale canalelor de calciu, care pot potența bradicardia;

- Tratament actual cu medicamente antiaritmice de clasa Ia (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol);
Trebuie consultat un medic cardiolog înainte de inițierea tratamentului cu Zeposia, pentru a determina dacă tratamentul cu Zeposia poate fi inițiat în condiții de siguranță și pentru a determina cea mai adecvată strategie de monitorizare.
- Trebuie procedat cu precauție la inițierea administrării Zeposia la pacienți care utilizează medicamente cu efect cunoscut de scădere a frecvenței cardiace.
- Zeposia este contraindicat la pacienții cu:
 - Stare imunodepresie care predispune la apariția infecțiilor oportuniste sistemice;
 - Infecții active severe, infecții active cronice, cum sunt hepatita și tuberculoza;
 - Neoplasme maligne active;
 - Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C);
 - Infarct miocardic (IM), angină instabilă, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitoriu, insuficiență cardiacă ce necesită spitalizare sau insuficiență cardiacă clasa III/IV NYHA (New York Heart Association, Asociația Cardiacă din New York) în ultimele 6 luni;
 - Antecedente sau prezență de bloc atrioventricular (AV) de tip II de gradul doi sau bloc AV de gradul trei sau sindrom de sinus bolnav, în afara situației în care pacientul are implantat un stimulator cardiac funcțional;
 - În timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente;
 - Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Zeposia reduce numărul de limfocite din sângele periferic. Hemoleucograma completă (HGC) trebuie evaluată la toți pacienții anterior inițierii (în decurs de 6 luni sau după încetarea terapiei anterioare) și monitorizată periodic în timpul tratamentului cu Zeposia. Tratamentul trebuie întrerupt dacă numărul de limfocite este confirmat ca fiind $< 0,2 \times 10^9/l$ și reinițierea tratamentului cu Zeposia poate fi avută în vedere dacă nivelul atinge $> 0,5 \times 10^9/l$.
- Zeposia are un efect imunosupresor ce predispune pacienții la un risc de infecție, incluzând infecții oportuniste, și poate crește riscul de dezvoltare a neoplasmelor maligne, inclusiv cele cutanate. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, în special cei cu afecțiuni concomitente sau cu factori cunoscuți, cum este terapia imunosupresoare administrată anterior. Dacă se suspectează acest risc, trebuie luată în considerare încetarea tratamentului pentru fiecare caz în parte.
 - Inițierea tratamentului la pacienții cu infecție activă severă trebuie amânată până la momentul remiterii infecției. Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului în timpul infecțiilor grave. Tratamentele antineoplazice, imunomodulatoare sau cu imunosupresoare necorticosteroideene nu trebuie administrate concomitent, din cauza riscului de efecte aditive asupra sistemului imunitar.
 - Se recomandă atenție pentru apariția carcinomului bazocelular și a altor neoplasme cutanate. Pacienții trebuie avertizați privind expunerea la lumina solară fără protecție. Pacienți nu trebuie să primească fototerapie concomitentă cu radiație UV-B sau fotochimioterapie-PUVA.
- Pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat semnele și simptomele infecțiilor către medicul prescriptor, în timpul și până la 3 luni după încetarea tratamentului cu Zeposia.
 - Evaluarea diagnostică promptă trebuie efectuată la pacienții cu simptome de infecție în timp ce primesc sau în interval de 3 luni de la încetarea tratamentului cu Zeposia.
 - Medicii prescriptori trebuie să fie vigilenți cu privire la simptomele clinice, inclusiv la simptomele neurologice și psihice neașteptate sau descoperirile IRM sugestive pentru LMP. Dacă se suspectează LMP, trebuie efectuată o examinare fizică și neurologică completă (inclusiv posibilitatea efectuării unei scanări IRM) și tratamentul cu Zeposia trebuie amânat până la excluderea LMP. Dacă se confirmă LMP, tratamentul cu Zeposia trebuie încetat.

- Utilizarea vaccinurilor vii atenuate trebuie evitată în timpul și timp de 3 luni după încetarea tratamentului cu Zeposia. Se va evalua statusul anticorpilor anti-virus varicelo-zosterian (VVZ) la pacienții fără istoric de varicelă documentat de un profesionist din domeniul sănătății sau fără documentație cu privire la o schemă completă de vaccinare împotriva varicelei. Dacă este negativ, se recomandă vaccinarea împotriva VVZ cu cel puțin 1 lună înainte de inițierea tratamentului cu Zeposia.
- Zeposia este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente.
 - Un rezultat negativ al testului de sarcină trebuie confirmat anterior inițierii tratamentului la femeile aflate la vârsta fertilă. Acesta trebuie repetat la intervale adecvate.
 - Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate înainte inițierea tratamentului cu privire la riscurile Zeposia asupra fătului, cu facilitarea cardului de reamintire pentru pacientă specific sarcinii.
 - Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Zeposia și timp de cel puțin 3 luni după încetarea tratamentului cu Zeposia.
 - Administrarea de Zeposia trebuie încetată cu 3 luni înaintea planificării unei sarcini.
 - În timpul tratamentului, femeile nu trebuie să rămână gravide. Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului, administrarea Zeposia trebuie oprită. Trebuie oferite recomandări medicale cu privire la riscul de efecte dăunătoare asupra fătului asociate tratamentului cu Zeposia și trebuie efectuate examinări ecografice.
 - Activitatea bolii poate reveni atunci când tratamentul cu Zeposia este încetat din cauza sarcinii sau planificării unei sarcini.
- Funcția hepatică (concentrațiile plasmatiche ale transaminazelor și bilirubinei) trebuie monitorizată în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 în timpul terapiei cu Zeposia și ulterior periodic.
- Tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic în timpul tratamentului cu Zeposia.
- Pacienții care prezintă simptome vizuale de edem macular trebuie evaluați și, dacă diagnosticul se confirmă, tratamentul cu ozanimod trebuie oprit. Se recomandă ca pacienții cu diabet zaharat, cu uveită sau cu antecedente de retinopatie să fie evaluați oftalmologic înainte de inițierea tratamentului cu ozanimod și să efectueze evaluări de urmărire pe parcursul tratamentului.
- Medicii prescripitori trebuie să furnizeze pacienților/îngrijitorilor ghidul pacientului/îngrijitorului și cardul de reamintire pentru pacientă specific sarcinii.

Ghidul pacientului/îngrijitorului

Ghidul pacientului/îngrijitorului va conține următoarele mesaje cheie:

- Ce este Zeposia și cum acționează;
- Ce este scleroza multiplă;
- Ce este colita ulcerativă;
- Pacienții trebuie să citească cu atenție prospectul înainte de inițierea tratamentului și trebuie să îl păstreze în caz că trebuie să îl consulte din nou în timpul tratamentului;
- Importanța raportării reacțiilor adverse;
- Pacienților trebuie să li se efectueze o ECG inițială înainte de administrarea primei doze de Zeposia;
- Zeposia nu trebuie utilizat dacă ați suferit un infarct miocardic, angină, accident vascular cerebral sau miniaccident vascular cerebral (atac ischemic tranzitoriu) sau anumite tipuri de insuficiență cardiacă gravă în ultimele 6 luni sau dacă suferiți de anumite tipuri de bătăi neregulate sau anormale ale inimii (aritmie) – medicul dumneavoastră vă va evalua inima înainte de începerea tratamentului. Trebuie procedat cu precauție în cazul utilizării concomitente de medicamente care încetinesc frecvența bătăilor inimii. Prin urmare, pacienții trebuie să spună oricărui medic care îi consultă că sunt tratați cu Zeposia;

- La pacienții cu anumite afecțiuni cardiace, frecvența cardiacă trebuie monitorizată timp de 6 ore sau mai mult după prima doză de Zeposia, inclusiv evaluarea din oră în oră a pulsului și a tensiunii arteriale. Trebuie, de asemenea, efectuată o ECG, înainte și după cele 6 ore;
- Pacienții trebuie să raporteze imediat simptomele sugestive pentru o frecvență cardiacă scăzută (cum ar fi amețeli, vertij, greață sau palpitații) după prima doză de Zeposia;
- Pacienții trebuie să își informeze medicul prescriptor în cazul întreruperii tratamentului, întrucât poate fi necesar ca schema inițială de creștere a dozei să fie repetată, în funcție de durata întreruperii și de timpul scurs de la inițierea tratamentului cu Zeposia;
- Pacienții trebuie să raporteze medicilor orice simptome/semne neurologice și/sau psihiatrice (cum sunt instalarea bruscă a cefaleei severe, confuziei, convulsiilor, slăbiciunii progresive, lipsei coordonării și modificărilor vizuale) sau deteriorarea neurologică accelerată;
- Pacienților li se recomandă să efectueze vaccinarea varicelo-zosteriană (vărsat de vânt) cu 1 lună înainte de inițierea tratamentului cu Zeposia, dacă pacientul nu este protejat și dorește protecție împotriva virusului;
- Semne și simptome ale infecției, care trebuie raportate imediat medicului prescriptor, în timpul și pe o durată de până la 3 luni după încetarea tratamentului cu Zeposia;
- Orice simptome de afectare vizuală trebuie raportate imediat medicului prescriptor în timpul și pe o durată de până la 3 luni după încetarea tratamentului cu Zeposia;
- Este imperativ ca Zeposia să nu fie utilizat în timpul sarcinii sau la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să:
 - fie informate cu privire la riscurile grave asupra fătului;
 - prezinte un test de sarcină negativ înainte de a iniția administrarea de Zeposia. Acesta trebuie repetat la intervale adecvate;
 - fie informate despre necesitatea de a utiliza măsuri contraceptive eficiente în timpul și pe o durată de cel puțin 3 luni după încetarea tratamentului cu Zeposia;
 - fie informate asupra faptului că activitatea bolii poate reveni atunci când tratamentul cu Zeposia este încetat din cauza sarcinii sau planificării unei sarcini;
 - raporteze imediat medicului prescriptor orice sarcină (intenționată sau neintenționată) în timpul și pe o durată de până la 3 luni după încetarea tratamentului cu Zeposia. Trebuie efectuate examinări ecografice în caz de necesitate.
- Un test al funcției hepatice trebuie efectuat înainte de inițierea tratamentului; monitorizarea funcției hepatice trebuie efectuată în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 în timpul terapiei cu Zeposia și trebuie efectuată periodic ulterior;
- Tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic în timpul tratamentului cu Zeposia;
- Este posibil ca Zeposia să crească riscul de cancer cutanat. Pacienții trebuie să limiteze expunerea la lumină solară și lumină UV (ultravioletă), purtând îmbrăcăminte de protecție și aplicând în mod regulat loțiuni de protecție solară (cu factor de protecție solară ridicat).

Card de reamintire pentru pacientă specific sarcinii

Cardul de reamintire pentru pacientă specific sarcinii (pentru femeile aflate la vârsta fertilă) trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- Zeposia este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente;
- Medicii vor oferi consiliere înainte de inițierea tratamentului și ulterior periodic cu privire la riscul teratogen al Zeposia și la acțiunile necesare pentru reducerea la minimum a riscului;
- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Zeposia și timp de 3 luni după încetarea tratamentului;
- Trebuie efectuat un test de sarcină și rezultatele negative trebuie verificate de medicul prescriptor înainte de inițierea tratamentului. Acesta trebuie repetat la intervale adecvate;
- Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului, administrarea ozanimod trebuie oprită. Trebuie oferite recomandări medicale cu privire la riscul de efecte dăunătoare asupra fătului asociate tratamentului cu Zeposia și trebuie efectuate examinări ecografice;
- Administrarea de Zeposia trebuie încetată cu 3 luni înaintea planificării unei sarcini;
- Activitatea bolii poate reveni atunci când tratamentul cu Zeposia este încetat din cauza sarcinii sau planificării unei sarcini.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Ambalaj de inițiere conținând tratament pentru 1 săptămână

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zeposia 0,23 mg capsule
Zeposia 0,46 mg capsule
ozanimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă de 0,23 mg conține ozanimod 0,23 mg (sub formă de clorhidrat).
Fiecare capsulă de 0,46 mg conține ozanimod 0,46 mg (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsule

Ambalaj de inițiere a tratamentului

Fiecare cutie a câte 7 capsule pentru 1 săptămână de tratament conține:

4 capsule de 0,23 mg

3 capsule de 0,46 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare orală.

Săptămâna 1

Ziua 1 – Ziua 7

A se vedea cardul tip portofel pentru doza zilnică

A se include codul QR

www.zeposia-eu-pil.com

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1442/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Zeposia 0,23 mg
Zeposia 0,46 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister pentru ambalajul de inițiere a tratamentului

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zeposia 0,23 mg capsule
Zeposia 0,46 mg capsule
ozanimod

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zeposia 0,92 mg capsule
ozanimod

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă de 0,92 mg conține ozanimod 0,92 mg (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsule

28 capsule

98 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală.

A se include codul QR

www.zeposia-eu-pil.com

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1442/002 (mărime de ambalaj de 28 capsule)
EU/1/20/1442/003 (mărime de ambalaj de 98 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Zeposia 0,92 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zeposia 0,92 mg capsule
ozanimod

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Zeposia 0,23 mg capsule

Zeposia 0,46 mg capsule

Zeposia 0,92 mg capsule

ozanimod

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Zeposia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zeposia
3. Cum să luați Zeposia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zeposia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Zeposia și pentru ce se utilizează

Zeposia conține substanța activă ozanimod, care aparține unei grupe de medicamente care pot reduce numărul de globule albe din sânge (limfocite) liber circulante în organism.

Zeposia este indicat în următoarele boli:

- Scleroză multiplă
- Colită ulcerativă

Scleroză multiplă

Zeposia este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR) cu boală activă.

- Scleroza multiplă (SM) este o afecțiune în cadrul căreia sistemul imunitar (sistemul de apărare al organismului, inclusiv globulele albe din sânge) atacă în mod eronat stratul protector din jurul nervilor de la nivelul creierului și măduvei spinării. Acest proces împiedică nervii să funcționeze în mod corespunzător și poate duce la apariția de simptome cum sunt: amorțeală, dificultăți la mers, probleme de vedere și de echilibru.
- În scleroza multiplă recurent-remisivă, atacarea celulelor nervoase este urmată de perioade de remisiune. Simptomele pot dispărea în timpul perioadelor de remisiune, dar anumite probleme pot persista.

Zeposia ajută la protejarea împotriva atacurilor asupra celulelor nervoase prin împiedicarea accesului anumitor globule albe din sânge la nivelul creierului și al coloanei vertebrale, unde ar putea provoca inflamația și deteriorarea tecii protectoare a nervilor.

Colită ulcerativă

Zeposia este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colită ulcerativă (CU) activă moderată și severă.

- Colita ulcerativă este o boală inflamatorie a intestinului. Dacă aveți colită ulcerativă, mai întâi vi se vor administra alte medicamente. Dacă nu răspundeți suficient de bine sau aveți intoleranță la aceste medicamente, vi se poate da Zeposia pentru a reduce semnele și simptomele de boală.

Zeposia ajută la reducerea inflamației în colita ulcerativă oprind anumite globule albe din sânge să ajungă în mucoasa intestinală.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Zeposia

Nu luați Zeposia:

- dacă sunteți alergic la ozanimod sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă profesionistul din domeniul sănătății care vă tratează v-a spus că aveți un sistem imunitar slăbit în mod sever
- dacă ați avut un infarct miocardic, angină, accident vascular cerebral sau miniaccident vascular cerebral (atac ischemic tranzitoriu (AIT)) sau anumite tipuri de insuficiență cardiacă severă în ultimele 6 luni
- dacă aveți anumite tipuri de bătăi neregulate sau anormale ale inimii (aritmie) – medicul dumneavoastră vă va evalua inima înainte de inițierea tratamentului
- dacă aveți o infecție severă cum ar fi hepatita sau tuberculoza
- dacă aveți cancer
- dacă aveți probleme severe de ficat
- dacă sunteți gravidă sau sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă și nu utilizați măsuri contraceptive eficiente.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Zeposia, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți o frecvență cardiacă scăzută sau dacă luați sau ați luat recent medicamente care vă încetinesc ritmul bătăilor inimii (cum sunt betablocanțele sau blocanțele canalelor de calciu);
- aveți probleme severe netratate de respirație în timpul somnului (apnee în somn severă);
- aveți probleme cu ficatul;
- aveți o infecție;
- aveți concentrații scăzute ale unui tip de globule albe din sânge, numite limfocite;
- nu ați avut niciodată sau nu sunteți sigur dacă ați avut varicelă;
- vi s-a efectuat recent sau intenționați să efectuați o vaccinare;
- dumneavoastră sau alte persoane ați observat înrăutățirea simptomelor dumneavoastră de SM, precum și apariția unor simptome noi sau nefamiliare. Acestea pot fi cauzate de o infecție rară a creierului, numită „leucoencefalopatie multifocală progresivă” (LMP);
- ați avut vreodată probleme de vedere sau alte simptome de acumulare de lichid în zona centrală a retinei numită maculă (o afecțiune numită edem macular);
- aveți inflamație la nivelul ochiului (uveită);
- aveți diabet (ceea ce poate cauza probleme ale ochilor);
- aveți o afecțiune severă a plămânilor (fibroză pulmonară sau boală pulmonară obstructivă cronică).

Înainte de a începe să luați Zeposia, medicul dumneavoastră vă va verifica funcția inimii prin efectuarea unei electrocardiograme (ECG).

Dacă aveți anumite afecțiuni ale inimii, medicul dumneavoastră vă va monitoriza cel puțin în primele 6 ore de la administrarea primei doze.

Întrucât Zeposia poate genera creșteri ale tensiunii dumneavoastră arteriale, medicul dumneavoastră poate dori să vă verifice periodic tensiunea arterială.

În timpul tratamentului cu Zeposia (și până la 3 luni după încetarea acestuia) puteți fi mai predispus la infecții. Orice infecție pe care deja o aveți se poate agrava. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă dezvoltați o infecție.

În timpul tratamentului cu Zeposia, dacă dezvoltați tulburări de vedere, slăbiciune progresivă, lipsa coordonării, pierderi de memorie sau confuzie, sau dacă aveți SM și credeți că boala dumneavoastră se înrăutățește progresiv, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Aceste simptome pot fi cauzate de LMP, o infecție cerebrală rară care poate provoca dizabilitate severă sau deces.

În timpul tratamentului cu Zeposia, dacă dezvoltați durere de cap severă, vă simțiți confuz sau aveți convulsii (crize) și pierdere a vederii, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Aceste simptome pot fi cauzate de un sindrom numit „sindromul encefalopatiei posterioare reversibile” (SEPR).

Întrucât este posibil ca Zeposia să crească riscul de cancer de piele, trebuie să vă limitați expunerea la lumină solară și lumină UV (ultravioletă), purtând îmbrăcăminte de protecție și aplicând în mod regulat loțiune de protecție solară (cu factor de protecție solară ridicat).

Femeile aflate la vârsta fertilă

Dacă este utilizat în timpul sarcinii, Zeposia poate dăuna copilului nenăscut. Înainte de a începe tratamentul cu Zeposia, medicul dumneavoastră vă va explica riscurile și vă va solicita să efectuați un test de sarcină, pentru a se asigura că nu sunteți gravidă. Medicul dumneavoastră vă va oferi un card care vă explică motivele pentru care nu trebuie să rămâneți gravidă în timp ce luați Zeposia. Vă explică, de asemenea, ce trebuie să faceți pentru a evita o sarcină în timp ce luați Zeposia. Trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 3 luni după oprirea tratamentului (vezi pct. „Sarcina și alăptarea”).

Dacă oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Zeposia.

Exacerbarea SM după încetarea tratamentului cu Zeposia

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă credeți că SM se agravează după ce ați încetat tratamentul cu Zeposia (vezi „Dacă încetați să luați Zeposia” la pct. 3).

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Aceasta întrucât Zeposia nu a fost studiat la copii și adolescenți.

Zeposia împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta deoarece Zeposia poate afecta acțiunea altor medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta acțiunea Zeposia.

În special, înainte să luați Zeposia, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent oricare din următoarele medicamente:

- medicamente care suprimă sau modulează sistemul imunitar (de exemplu ciclosporină)
- medicamente utilizate pentru tratarea SM, cum sunt alemtuzumab, beta interferon, dimetil fumarat, acetat de glatiramer, mitoxantronă, natalizumab sau teriflunomid
- medicamente utilizate pentru tratarea colitei ulcerative, cum sunt azatioprina și 6-mercaptopurina
- gemfibrozil pentru reducerea concentrațiilor de grăsimi sau colesterol din sânge
- clopidogrel, medicament utilizat pentru prevenirea cheagurilor de sânge

- rifampicina, un antibiotic utilizat pentru tratarea tuberculozei și al altor infecții grave
- medicamente numite inhibitori ai monoaminoxidazei pentru tratarea depresiei (de exemplu fenelzină) sau a bolii Parkinson (de exemplu selegilină)
- medicamente care vă scad ritmul bătăilor inimii (cum sunt betablocantele sau blocantele canalelor de calciu)
- anumite tipuri de vaccinuri. Vaccinurile vii atenuate trebuie evitate în timpul tratamentului și timp de 3 luni după acesta.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Nu utilizați Zeposia în timpul sarcinii, dacă încercați să rămâneți gravidă sau dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă și nu utilizați măsuri contraceptive eficiente. Dacă Zeposia este utilizat în timpul sarcinii, există un risc de efecte dăunătoare asupra copilului nenăscut. Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, medicul dumneavoastră vă va informa în privința acestui risc înainte de a începe tratamentul cu Zeposia și vă va solicita să efectuați un test de sarcină pentru a se asigura că nu sunteți gravidă. Trebuie să utilizați o măsură contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu Zeposia și timp de cel puțin 3 luni după ce ați încetat tratamentul. Întrebați medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive fiabile.

Medicul dumneavoastră vă va oferi un card care vă explică motivele pentru care nu trebuie să rămâneți gravidă în timp ce luați Zeposia.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Zeposia, spuneți imediat medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va decide să oprească tratamentul (vezi „*Dacă încetați să luați Zeposia*” la pct. 3). Se va efectua monitorizarea prenatală specializată.

Alăptarea

- Nu trebuie să alăptați în timp ce luați Zeposia. Zeposia poate trece în laptele matern și există un risc de reacții adverse grave pentru copil.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Zeposia nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Zeposia conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Zeposia

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza pe care trebuie să o luați

La începerea tratamentului cu Zeposia, trebuie să luați o doză scăzută și să măriți doza progresiv, pentru a reduce orice efect asupra încetării frecvenței bătăilor inimii.

- Vi se va oferi un „pachet de inițiere a tratamentului” pentru a vă ajuta să începeți tratamentul în acest mod. Acesta conține:
 - 4 capsule de culoare gri-deschis, conținând ozanimod 0,23 mg. Trebuie să luați una dintre acestea în zilele de tratament de la 1 la 4.
 - 3 capsule de culoare gri-deschis și portocaliu, conținând ozanimod 0,46 mg. Trebuie să luați una dintre acestea în zilele 5, 6 și 7.

- În ziua 8 și ulterior, odată ce ați terminat „pachetul de inițiere”, veți trece la „pachetul de întreținere”, cu capsule de culoare portocalie, fiecare conținând doza recomandată de ozanimod 0,92 mg. Veți continua tratamentul obișnuit cu o capsulă de 0,92 mg zilnic.

Cum să luați Zeposia

- Zeposia este pentru administrare orală.
- Înghițiți capsula întreagă.
- Puteți lua capsula cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult Zeposia decât trebuie

Dacă luați mai mult Zeposia decât trebuie, adresați-vă unui medic sau mergeți imediat la spital. Luați pachetul de medicament și acest prospect cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Zeposia

- Dacă uitați o doză de Zeposia, luați-o imediat ce vă amintiți. Cu toate acestea, dacă uitați doza pentru întreaga zi, săriți peste doza omisă și luați doza următoare la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.
- Dacă omiteți una sau mai multe doze în primele 14 zile de tratament cu Zeposia, discutați cu medicul dumneavoastră despre modalitatea de reîncepere a tratamentului.

Dacă încetați să luați Zeposia

- Nu încetați să utilizați Zeposia fără a discuta, în prealabil, cu medicul dumneavoastră.
 - Discutați cu medicul dumneavoastră despre modalitatea de reîncepere a tratamentului dacă ați încetat să luați Zeposia:
 - timp de 1 zi sau mai mult în primele 14 zile de tratament
 - mai mult de 7 zile consecutive între ziua 15 și ziua 28 de tratament
 - mai mult de 14 zile consecutive după ziua 28 de tratament.

Va trebui să reluați administrarea „pachetului de inițiere a tratamentului”.

Zeposia va rămâne în organismul dumneavoastră timp de 3 luni după ce nu îl mai luați. Este posibil ca numărul dumneavoastră de globule albe din sânge (numărul de limfocite) să rămână, de asemenea, scăzut în acest timp, iar reacțiile adverse descrise în acest prospect pot să apară în continuare (vezi „Reacții adverse posibile” la pct. 4).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă credeți că SM se agravează după ce ați încetat tratamentul cu Zeposia.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare dintre reacțiile adverse grave enumerate mai jos:

- **Frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane
 - bătăi lente ale inimii
 - infecție la nivelul tractului urinar
 - creștere a tensiunii arteriale
- **Mai puțin frecvente:** pot afecta până la 1 din 100 persoane
 - reacție alergică – semnele pot include o erupție trecătoare pe piele.

- **Rare:** pot afecta până la 1 din 1000 persoane
 - infecție cerebrală numită leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) (vezi pct. 2)

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- **Foarte frecvente:** pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane
 - infecții ale nasului sau nărilor, cavității nazale, gurii, gâtului (faringelui) sau cutiei vocale (laringelui), cauzate de virusuri
 - concentrații scăzute ale unui tip de globule albe, numite limfocite
- **Frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane
 - inflamație în gât (faringită)
 - infecție respiratorie (semn de infecție a plămânilor)
 - herpes zoster (zona zoster)
 - herpes simplex sau leziuni herpetice la nivelul gurii (herpes oral)
 - durere de cap
 - scădere a tensiunii arteriale
 - umflare în special a gleznelor și picioarelor, datorită retenției de lichide (edem periferic)
 - valori crescute ale enzimelor hepatice la analizele de sânge (un semn de probleme ale ficatului) sau colorarea în galben a pielii, membranelor mucoase sau ochilor (icter)
 - anomalii la nivelul plămânilor care pot cauza scurtarea respirației
- **Mai puțin frecvente:** pot afecta până la 1 din 100 persoane
 - vedere încetoșată (edem macular)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Zeposia

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice semne de deteriorare sau de compromitere a integrității ambalajului.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Zeposia

- Substanța activă este ozanimod.
 - *Zeposia 0,23 mg capsule*
Fiecare capsulă conține ozanimod 0,23 mg (sub formă de clorhidrat).
 - *Zeposia 0,46 mg capsule*

- Fiecare capsulă conține ozanimod 0,46 mg (sub formă de clorhidrat).
- *Zeposia 0,92 mg capsule*
Fiecare capsulă conține ozanimod 0,92 mg (sub formă de clorhidrat).
- Celelalte componente sunt
 - *Conținutul capsulei:*
Celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal anhidru, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu.
 - *Învelișul capsulei:*
 - Fiecare capsulă de 0,23 mg conține gelatină, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), oxid negru de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172).
 - Fiecare capsulă de 0,46 mg conține gelatină, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), oxid negru de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172).
 - Fiecare capsulă de 0,92 mg conține gelatină, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172).
 - *Cerneală de tipărire:* oxid negru de fer (E172), shellac (E904), propilenglicol (E1520), soluție de amoniu concentrată (E527), hidroxid de potasiu (E525)

Cum arată Zeposia și conținutul ambalajului

- Zeposia 0,23 mg capsulă de 14,3 mm are capacul și corpul de culoare gri-deschis opac și este inscripționată în cerneală neagră cu textul „OZA” pe capac și „0.23 mg” pe corp.
- Zeposia 0,46 mg capsulă de 14,3 mm are capacul de culoare portocalie și corpul de culoare gri-deschis opac și este inscripționată în cerneală neagră cu textul „OZA” pe capac și „0.46 mg” pe corp.
- Zeposia 0,92 mg capsulă de 14,3 mm are capacul și corpul de culoare portocaliu opac și este inscripționată în cerneală neagră cu textul „OZA” pe capac și „0.92 mg” pe corp.

Mărimi de ambalaj

- Pachetul de inițiere a tratamentului este o cutie tip portofel ce conține 7 capsule: 4 capsule de 0,23 mg și 3 capsule de 0,46 mg.
- Pachetul de întreținere conține 28 capsule de 0,92 mg sau 98 capsule de 0,92 mg.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Sunt disponibile informații detaliate și actualizate privind acest medicament prin scanarea cu un smartphone a codului QR inclus pe ambalajul secundar. De asemenea, aceleași informații sunt disponibile la următoarea adresă:

www.zeposia-eu-pil.com.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru

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