

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Zeposia 0,23 mg trde kapsule
Zeposia 0,46 mg trde kapsule
Zeposia 0,92 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zeposia 0,23 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje ozanimodov klorid v količini, ki ustreza 0,23 mg ozanimoda.

Zeposia 0,46 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje ozanimodov klorid v količini, ki ustreza 0,46 mg ozanimoda.

Zeposia 0,92 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje ozanimodov klorid v količini, ki ustreza 0,92 mg ozanimoda.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula.

Zeposia 0,23 mg trde kapsule

Svetlosiva neprozorna trda kapsula, 14,3 mm, s črnim natisom "OZA" na pokrovčku in "0.23 mg" na telesu kapsule.

Zeposia 0,46 mg trde kapsule

Trda kapsula s svetlosivim neprozornim telesom in oranžnim neprozornim pokrovčkom, 14,3 mm, s črnim natisom "OZA" na pokrovčku in "0.46 mg" na telesu kapsule.

Zeposia 0,92 mg trde kapsule

Oranžna neprozorna trda kapsula, 14,3 mm, s črnim natisom "OZA" na pokrovčku in "0.92 mg" na telesu kapsule.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zeposia je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivno remitentno multiplo sklerozo (RRMS), ki imajo klinično ali s slikovno diagnostiko opredeljeno aktivno bolezen.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje naj se začne pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem multiple skleroze (MS).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 0,92 mg ozanimoda enkrat na dan.

Kapsule se lahko jemljejo s hrano ali brez nje.

Potrebna je shema začetnega povečevanja odmerka ozanimoda od 1. do 7. dne, ki jo kaže preglednica 1 v nadaljevanju. Po 7-dnevnem povečevanju odmerka je vzdrževalni odmerek 0,92 mg enkrat na dan, z njim se začne 8. dan.

Preglednica 1: Shema povečevanja odmerka

1.-4. dan	0,23 mg enkrat na dan
5.-7. dan	0,46 mg enkrat na dan
Od vključno 8. dne naprej	0,92 mg enkrat na dan

Ponoven začetek zdravljenja po prekinitvi zdravljenja

Enako shemo povečevanja odmerka, kot je opisana v preglednici 1, priporočajo, kadar se zdravljenje prekine za:

- 1 dan ali več v prvih 14 dneh zdravljenja;
- več kot 7 zaporednih dni med 15. in 28. dnevom zdravljenja;
- več kot 14 zaporednih dni po 28. dnevu zdravljenja.

Če je prekinitev zdravljenja krajša, kot je navedeno zgoraj, se zdravljenje nadaljuje z naslednjih odmerkom, kot je načrtovano.

Posebne skupine bolnikov

Odrasli, starejši od 55 let, in starejša populacija

O bolnikih z RRMS, starejših od 55 let, je na voljo malo podatkov. Bolnikom, ki so vključeni v klinična preskušanja, ki trenutno potekajo, še naprej dajejo odmerek 0,92 mg ozanimoda na dan, ko dosežejo starost 55 let ali več (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Pri bolnikih, starejših od 55 let, ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Glede na možnost povečanega tveganja za neželene učinke pri bolnikih, starejših od 55 let, je pri tej populaciji potrebna previdnost, posebno pri dolgoročnem zdravljenju.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (razred A in B po Child-Pughovi lestvici) prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporabo ozanimoda niso ocenjevali. Zato bolnikov s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) ne smemo zdraviti z ozanimodom (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Zeposia pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Stanje imunske pomanjkljivosti (glejte poglavje 4.4).
- Bolniki, ki so v zadnjih 6 mesecih doživeli miokardni infarkt (MI), nestabilno angino, možgansko kap, tranzitorno ishemično atako (TIA), dekompenzirano popuščanje srca, zaradi katerega je bila potrebna hospitalizacija, ali popuščanja srca razreda III/IV po New York Heart Association (NYHA).
- Bolniki, ki so imeli v preteklosti ali imajo zdaj atrioventrikularni (AV) blok tipa II druge stopnje ali AV blok tretje stopnje ali sindrom bolnega sinusa, če bolnik nima delujočega srčnega spodbujevalnika (pacemakerja).
- Hude aktivne infekcije, aktivne kronične infekcije, kot sta hepatitis in tuberkuloza (glejte poglavje 4.4).
- Aktivni maligni tumorji.
- Huda okvara jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici).
- Med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bradikardija

Uvedba zdravljenja z ozanimodom

Pred uvedbo zdravljenja z ozanimodom je potrebno vsem bolnikom posneti elektrokardiogram (EKG), da se ugotovi, ali so že od prej prisotne kakšne srčne bolezni. Pri bolnikih, ki imajo že od prej določene bolezni, je priporočljivo spremljanje prvega odmerka (glejte v nadaljevanju).

Uvedba ozanimoda lahko povzroči prehodna zmanjšanja srčne frekvence (SF) (glejte poglavji 4.8 in 5.1), zato uporabite začetno shemo povečevanja odmerka, da 8. dne dosežete vzdrževalni odmerek (0,92 mg) (glejte poglavje 4.2).

Po začetnem odmerku ozanimoda 0,23 mg se je zmanjšanje SF začelo v 4. uri, največje povprečno zmanjšanje je bilo v 5. uri, SF pa se je vrnila v bližino izhodiščne vrednosti v 6. uri. Pri nadaljnjem povečevanju odmerka se SF ni klinično pomembno zmanjševala. SF pod 40 utripi na minuto niso opazili. Po potrebi lahko zmanjšanje SF, ki ga povzroči ozanimod, odpravimo s parenteralnimi odmerki atropina ali izoprenalina.

Kadar ozanimod uvajamo bolnikom, ki se zdravijo z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. diltiazemom ali verapamilom), je potrebna previdnost, ker so možni dodatni učinki na zniževanje SF. Antagoniste adrenergičnih receptorjev beta in zaviralce kalcijevih kanalčkov lahko uvedemo pri bolnikih, ki prejemajo stabilne odmerke ozanimoda. Sočasne uporabe ozanimoda pri bolnikih, ki jemljejo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta v kombinaciji z zaviralci kalcijevih kanalčkov, niso raziskovali (glejte poglavje 4.5).

Spremljanje prvega odmerka pri bolnikih z določenimi obstoječimi boleznimi srca

Zaradi tveganja prehodnih znižanj SF pri uvajanju ozanimoda priporočajo pri prvem odmerku 6-urno spremljanje znakov in simptomov simptomatske bradikardije pri bolnikih s SF v mirovanju < 55 utripov na minuto, AV bloka druge stopnje [Mobitz I] ali z anamnezo miokardnega infarkta ali popuščanja srca (glejte poglavje 4.3).

Bolnike je treba spremljati med tem 6-urnim obdobjem z merjenjem utripa in krvnega tlaka enkrat vsako uro. Priporočljivo je posneti EKG pred tem 6-urnim obdobjem in ob njegovem koncu.

Dodatno spremljanje po 6 urah je priporočljivo pri bolnikih s/z:

- SF, nižje od 45 utripov na minuto,
- SF, ki je najmanjša vrednost po odmerku, kar kaže, da največje zmanjšanje SF morda še ni nastopilo,
- znaki novonastalega AV bloka druge ali višje stopnje na EKG, posnetem 6 ur po odmerku,
- interval QTc \geq 500 msek.

V teh primerih je treba začeti z ustreznim zdravljenjem in nadaljevati z opazovanjem, dokler simptomi in znaki ne izzvenijo. Če je potrebno medicinsko zdravljenje, je treba spremljanje nadaljevati čez noč in po drugem odmerku ozanimoda ponoviti 6-urno obdobje opazovanja.

Pred uvedbo ozanimoda morate pridobiti nasvet kardiologa pri naslednjih bolnikih, da se boste lahko odločili, ali lahko varno uvedete ozanimod in da boste določili najprimernejšo strategijo spremljanja:

- z anamnezo srčnega zastoja, cerebrovaskularnih bolezni, neurejene hipertenzije ali nezdravljene hude oblike apneje v spanju, rekurentne sinkope ali simptomatske bradikardije;
- s predhodno obstoječim pomembnim podaljšanjem intervala QT (QTc daljši od 500 msek) ali drugimi tveganji podaljšanja intervala QT, in bolnikom, ki jemljejo druga zdravila, ki lahko stopnjujejo bradikardijo in niso antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci kalcijevih kanalčkov;
- pri bolnikih, ki jemljejo antiaritmična zdravila razreda Ia (npr. kinidin, dizopiramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol), ki jih povezujejo s primeri torsades de pointes pri bolnikih z bradikardijo, uporabo ozanimoda niso raziskovali.

Delovanje jeter

Pri bolnikih, ki prejemajo ozanimod, se lahko zvišajo aminotransferaze (glejte poglavje 4.8).

Nedavni rezultati (tj. znotraj zadnjih 6 mesecev) ravnih transaminaz in bilirubina morajo biti na voljo pred uvedbo zdravljenja z ozanimodom. Če ni kliničnih simptomov, je treba ravnih jetrnih transaminaz in bilirubina spremljati v 1., 3., 6., 9. in 12. mesecu terapije, pozneje pa občasno. Če se jetrne transaminaze zvišajo nad 5-kratno normalno vrednost (upper limit of the normal – ULN), je treba poskrbeti za pogostnejše spremljanje. Če so jetrne transaminaze, večje od 5-krat ULN, potrjene, morate zdravljenje z ozanimodom prekiniti in ga spet začeti šele po normalizaciji vrednosti jetrnih transaminaz.

Bolnikom, pri katerih se razvijejo simptomi, ki kažejo na moteno delovanje jeter, na primer nepojasnjena navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, utrujenost, anoreksija ali zlatenica in/ali temen urin, je treba kontrolirati jetrne encime in ukiniti ozanimod, če potrdimo pomembno poškodbo jeter. Ponoven začetek zdravljenja bo odvisen od tega, ali najdemo drug vzrok poškodbe jeter, in od koristi za bolnika, če spet začnemo z zdravljenjem, v primerjavi s tveganjem ponovitve disfunkcije jeter. Pri bolnikih, ki imajo bolezen jeter že od prej, je lahko tveganje, da se bodo pri jemanju ozanimoda pojavili zvišani jetrni encimi, večje (glejte poglavje 4.2).

Ozanimoda niso raziskovali pri bolnikih, ki so že od prej imeli hudo poškodbo jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici), in ga pri takih bolnikih ne smemo uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Imunosupresivno delovanje

Ozanimod ima imunosupresiven učinek, ki dela bolnike dovzetnejše za tveganje infekcij, vključno z oportunističnimi infekcijami, in lahko zveča tveganje razvoja malignih tumorjev, vključno z

malignimi tumorji kože. Zdravniki naj skrbno spremljajo bolnike, posebno tiste s sočasnimi boleznimi ali znanimi dejavniki, na primer predhodno imunosupresivno terapijo. Če sumimo na to tveganje, se lahko zdravnik odloči za ukinitve zdravljenja pri vsakem primeru posebej (glejte poglavje 4.3).

Okužbe

Ozanimod povzroči povprečno zmanjšanje števila limfocitov v periferni krvi na 45 % izhodiščnih vrednosti zaradi reverzibilnega zadrževanja limfocitov v limfnih tkivih. Zato lahko ozanimod zveča dovzetnost za infekcije (glejte poglavje 4.8).

Pred uvedbo ozanimoda je treba pridobiti nedaven (tj. znotraj 6 mesecev ali po ukinitvi predhodnega zdravljenja MS) izvid kompletne krvne slike (complete blood cell count - CBC), vključno s številom limfocitov.

Kontrole CBC priporočajo tudi občasno med zdravljenjem. Ob absolutnem številu limfocitov $< 0,2 \times 10^9/l$, če je potrjeno, je treba prekiniti zdravljenje z ozanimodom, dokler raven ne doseže $> 0,5 \times 10^9/l$, ko se lahko ponovno uvede ozanimod.

Pri bolnikih s kakršnokoli aktivno infekcijo moramo odložiti začetek dajanja ozanimoda, dokler se infekcija ne pozdravi.

Bolnike moramo poučiti, naj o simptomih infekcije nemudoma poročajo svojemu zdravniku. Pri bolnikih, ki imajo simptome infekcije, je potrebno med terapijo uporabiti učinkovite diagnostične in terapevtske strategije. Če se pri bolniku razvije resna infekcija, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z ozanimodom.

Ker se ozanimod po prekinitvi dajanja lahko izloča še do 3 mesece, je treba spremljanje glede infekcij nadaljevati vse to obdobje.

Predhodno in sočasno zdravljenje z antineoplastičnimi, imunosupresivnimi ali imunomodulatornimi zdravili

V kliničnih študijah MS bolniki, ki so prejeli ozanimod, niso smeli prejemati sočasnih antineoplastičnih, ne-kortikosteroidnih imunosupresivnih ali imunomodulatornih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje MS. Pričakovati je treba, da bi sočasna uporaba ozanimoda s katerokoli od teh terapij zvečala tveganje za imunosupresijo. Pri prehodu z imunosupresivnih zdravil na ozanimod moramo upoštevati razpolovno dobo in način delovanja, da se izognemo dodatnemu imunskemu učinku, medtem pa hkrati kar najbolj zmanjšamo tveganje reaktivacije bolezni.

Na splošno lahko ozanimod uvedemo takoj po ukinitvi interferona (IFN).

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML)

PML je oportunistična virusna infekcija možganov, ki jo povzroča virus John Cunningham (JCV), ki se značilno pojavlja pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom in lahko povzroči smrt ali hudo invalidnost. Infekcijo z JCV, ki povzroča PML, so ugotavljali pri bolnikih, zdravljenih s terapijami za MS in jo povezujejo z nekaterimi dejavniki tveganja (npr. politerapija z imunosupresivi, močno imunokompromitirani bolniki). Značilni simptomi, povezani s PML, so raznoliki, napredujejo več dni ali tednov in vključujejo napredujočo oslabelost ene strani telesa ali okornost udov, motnje vida in spremembe mišljenja, spomina in orientacije, ki povzročijo zmedenost in osebnostne spremembe. Zdravniki morajo biti pozorni na klinične simptome in rezultate magnetno-resonančnega slikanja (MRI), ki bi lahko kazali na PML. Rezultati MRI so lahko vidni pred kliničnimi znaki ali simptomi. Če posumite na PML, je treba zdravljenje z ozanimodom začasno prekiniti, dokler PML ne izključite. Če jo potrdite, morate zdravljenje z ozanimodom ukiniti.

Cepljenje

Kliničnih podatkov o učinkovitosti in varnosti cepljenja pri bolnikih, ki jemljejo ozanimod, ni na voljo. Med zdravljenjem in 3 mesece po zdravljenju z ozanimodom se moramo izogibati uporabi živih atenuiranih cepiv.

Če so potrebne imunizacije z živimi atenuiranimi cepivi, jih moramo opraviti vsaj 1 mesec pred uvedbo ozanimoda. Cepljenje z virusom varicella zoster (VZV) bolnikov brez dokumentirane imunosti na VZV priporočajo pred uvedbo zdravljenja z ozanimodom.

Malignni tumorji kože

Polovico malignih tumorjev, o katerih so poročali pri ozanimodu v kontroliranih študijah 3. faze, so predstavljali nemelanomski maligni tumorji kože, pri čemer se je kot najpogostnejši kožni maligni tumor pojavljal bazalnocelični karcinom, o katerem so poročali s podobno pogostnostjo v kombiniranih skupinah z ozanimodom (0,2 %, 3 bolniki) in IFN β -1a (0,1 %, 1 bolnik).

Ker obstaja možno tveganje malignih kožnih tumorjev, je treba bolnike zdravljenega z ozanimodom, opozoriti, naj se brez zaščite ne izpostavljajo sončni svetlobi. Ti bolniki ne smejo sočasno prejemati fototerapije s sevanjem UV-B ali fotokemoterapije s PUVA.

Makularni edem

Makularni edem z ali brez simptomov motenj vida so opazili pri uporabi ozanimoda (glejte poglavje 4.8) pri bolnikih, ki so že prej imeli dejavnike tveganja ali komorbidne bolezni. Pri bolnikih z anamnezo uveitisa ali sladkorne bolezni ali osnovne/sočasne bolezni mrežnice je tveganje za pojav makularnega edema zvečano (glejte poglavje 4.8). Priporoča se, naj imajo bolniki s sladkorno boleznijo, uveitisom ali anamnezo bolezni mrežnice oftalmološki pregled pred začetkom zdravljenja z ozanimodom, med zdravljenjem z ozanimodom pa naj imajo kontrolne preglede. Bolnike, pri katerih se pojavijo vidni simptomi makularnega edema, je treba pregledati in v primeru potrjene diagnoze ukiniti zdravljenje z ozanimodom. Pri odločanju o tem, ali naj se po okrevanju zdravljenje z ozanimodom spet začne, je treba upoštevati možne koristi in tveganja pri posameznem bolniku.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES)

PRES je sindrom, za katerega so značilni nenaden pojav hudega glavobola, zmedenost, napadi krčev in izguba vida. Simptomi PRES so navadno reverzibilni, a se lahko razvijejo v ishemično možgansko kap ali možgansko krvavitev. V kontroliranih kliničnih preskušanjih z ozanimodom so poročali o enem primeru PRES pri bolniku z Guillain-Barréjevim sindromom. Če posumimo, da gre za PRES, moramo ukiniti zdravljenje z ozanimodom.

Učinki krvnega tlaka

V kliničnih študijah MS so pogosteje poročali o hipertenziji pri bolnikih, zdravljenih z ozanimodom, kot pri bolnikih, zdravljenih z IFN β -1a IM, in pri bolnikih, ki so sočasno prejemali ozanimod in SSRI-je ali SNRI-je (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem z ozanimodom je treba redno spremljati krvni tlak.

Respiracijski učinki

Ozanimod je treba previdno uporabljati pri bolnikih s težkimi boleznimi dihal, pljučno fibrozo in kronično obstruktivno pljučno boleznijo.

Sočasna zdravila

Sočasne uporabe inhibitorjev proteina odpornosti proti raku dojke (breast cancer resistance protein - BCRP), inhibitorjev monoaminooksidaze (MAO) ali spodbujevalca CYP2C8 (rifampin) z ozanimodom se ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Ženske v rodni dobi

Zaradi tveganja za plod je ozanimod kontraindiciran v nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije. Pred začetkom zdravljenja je treba ženske v rodni dobi obvestiti o tveganju za plod, imeti morajo negativen test nosečnosti in uporabljati morajo zanesljivo kontracepcijo med zdravljenjem in še 3 mesece po prenehanju zdravljenja (glejte poglavji 4.3 in 4.6 in informacije v kontrolnem seznamu za zdravnike).

Ponovitev bolezenske aktivnosti ('rebound') po prekinitvi zdravljenja z ozanimodom

Po prekinitvi uporabe drugega modulatorja receptorjev za S1P so redko poročali o hudem poslabšanju bolezni, kar vključuje ponovitev bolezni s povratnim učinkom. Upoštevati je treba možnost hudega poslabšanja bolezni po prekinitvi zdravljenja z ozanimodom. Bolnike je treba opazovati glede znakov, ki bi lahko pomenili, da gre za hudo poslabšanje ali ponovitev visoke aktivnosti bolezni po prekinitvi uporabe ozanimoda in po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv zaviralcev proteina odpornosti proti raku dojke (BCRP) na ozanimod

Zaviralec BCRP (ciklosporin) je podvojil izpostavljenost (AUC) manj pomembnim aktivnim presnovkom, kar lahko pozneje povzroči podobno zvečanje pomembnih aktivnih presnovkov in zveča tveganje neželenih učinkov. Sočasne uporabe zaviralcev BCRP (npr. ciklosporina in eltrombopaga) in ozanimoda se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Vpliv zaviralcev CYP2C8 na ozanimod

Sočasna uporaba gemfibrozila (močan zaviralec CYP2C8) v odmerku 600 mg dvakrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja in enkratnega odmerka ozanimoda 0,46 mg je zvečala izpostavljenost (AUC) poglavitnim aktivnim presnovkom za približno 47 % do 69 %. Pri sočasni uporabi ozanimoda z močnimi zaviralci CYP2C8 (npr. gemfibrozil, klopidogetrel) je potrebna previdnost.

Vpliv spodbujevalcev CYP2C8 na ozanimod

Sočasna uporaba rifampina (močan spodbujevalec CYP3A in P-gp in zmeren spodbujevalec CYP2C8) v odmerku 600 mg enkrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja in enkratnega odmerka ozanimoda 0,92 mg je zmanjšala izpostavljenost (AUC) poglavitnim aktivnim presnovkom za približno 60 % preko spodbujanja CYP2C8, ki lahko povzroči zmanjšan klinični odziv. Sočasne uporabe spodbujevalcev CYP2C8 (npr. rifampina) z ozanimodom se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Vpliv zaviralcev monoaminooksidaze (MAO) na ozanimod

Potenciala za klinične interakcije z zaviralci MAO niso raziskovali. Vendar pa lahko sočasna uporaba z inhibitorji MAO-B zmanjša izpostavljenost poglavitnim aktivnim presnovkom in lahko povzroči zmanjšan klinični odziv. Sočasne uporabe zaviralcev MAO (npr. selegilina, fenelzina) z ozanimodom se ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

Učinki ozanimoda na zdravila, ki upočasnjujejo srčno frekvenco ali atrioventrikularno prevajanje (npr. antagonisti adrenergičnih receptorjev beta ali zaviralci kalcijevih kanalčkov)

Pri zdravih preiskovancih enkratni odmerek ozanimoda 0,23 mg z dolgo delujočim propranololom 80 mg enkrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja ali z diltiazemom v odmerku 240 mg enkrat na dan, ni povzročilo nobenih dodatnih klinično pomembnih sprememb v SF in PR intervalu v primerjavi bodisi s propranololom bodisi z diltiazemom samim. Kadar ozanimod uvajamo bolnikom,

ki se zdravijo z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta ali zaviralci kalcijevih kanalčkov, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Bolnikov, ki jemljejo druga zdravila, ki povzročajo bradikardijo, in antiaritmike (ki jih povezujejo s primeri torsade de pointes pri bolnikih z bradikardijo), niso proučevali z ozanimodom.

Cepljenje

Cepljenje je lahko manj učinkovito med zdravljenjem z ozanimodom in do 3 mesece po zdravljenju. Uporabo živih atenuiranih vakcin lahko spremlja tveganje infekcij in se ji je zato treba izogibati med zdravljenjem z ozanimodom in do 3 mesece po zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

Antineoplastična, imunomodulatorna in ne-kortikosteroidna imunosupresivna zdravila

Antineoplastičnih, imunomodulatornih in ne-kortikosteroidnih imunosupresivnih zdravil ne smemo dajati sočasno zaradi tveganja dodatnih učinkov na imunski sistem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri ženskah

Uporaba zdravila Zeposia je kontraindicirana pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije (glejte poglavje 4.3). Zato morajo ženske v rodni dobi pred začetkom zdravljenja opraviti nosečniški test, ki mora biti negativen, ženske pa je treba opozoriti glede tveganja za plod. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati zanesljivo kontracepcijo med zdravljenjem z ozanimodom in še 3 mesece po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Posebni ukrepi so opisani tudi v kontrolnem seznamu za zdravnika. Ti ukrepi morajo biti izvedeni, preden se ozanimod predpiše bolnicam, in tudi med zdravljenjem.

Kadar se prekine zdravljenje z ozanimodom zaradi načrtovanja nosečnosti, je treba upoštevati možnost ponovne aktivacije bolezni (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Podatkov o uporabi ozanimoda pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, vključno z izgubo plodov in anomalijami, od katerih so posebno znane malformacije krvnih žil, generalizirani edem (anasarka) in napačna lega mod in vretenc (glejte poglavje 5.3). Znano je, da je receptor, na katerega vpliva ozanimod (receptor za sfingozin 1-fosfat), vpleten v oblikovanje žilja med embriogenezo (glejte poglavje 5.3).

Zato je uporaba zdravila Zeposia v nosečnosti kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Zdravilo Zeposia je treba ukiniti 3 mesece pred načrtovano nosečnostjo (glejte poglavje 4.4). Če ženska med zdravljenjem zanosi, je treba z jemanjem zdravila Zeposia prenehati. Potrebno je strokovno svetovanje glede tveganja škodljivih učinkov na plod, povezanih z zdravljenjem, in opraviti preiskave z ultrazvokom.

Dojenje

Ozanimod oziroma njegovi presnovki se med laktacijo izločajo v mleko živali (glejte poglavje 5.3). Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov ozanimoda/presnovkov pri dojenih otrocih, ženske ki prejemajo ozanimod, ne smejo dojiti.

Plodnost

Pri ljudeh podatkov o plodnosti ni na voljo. V študijah na živalih niso ugotovili neželenih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zeposia nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih najpogosteje poročajo so nazofaringitis (11 %), zvišana alanin-aminotransferaza (5 %) in zvišana gama-glutamiltransferaza (5 %).

Neželeni učinki, ki so najpogosteje povzročili prenehanje jemanja zdravila, so bili povezani z zvišanji jetrnih encimov (1,1 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, ki so jih ugotovili pri bolnikih, zdravljenih z ozanimodom, so navedeni v nadaljevanju po organskih sistemih (system organ class - SOC) in pogostnosti za vse neželene učinke. Znotraj vsake skupine SOC in pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Preglednica 2: Povzetek neželenih učinkov, o katerih so poročali pri MS

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	nazofaringitis
	pogosti	faringitis, virusna infekcija dihal, infekcija sečil*
	občasni	herpes zoster
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	limfopenija
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost (vključno z izpuščajem in urtikarijo*)
Očesne bolezni	občasni	makularni edem**
Srčne bolezni	pogosti	bradikardija*
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija*†, ortostatska hipotenzija
Preiskave	pogosti	zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana gama-glutamiltransferaza, zvišan bilirubin v krvi, nenormalen test funkcije pljuč***

*O vsaj enem od teh neželenih učinkov so poročali kot o resnem.

† Vključuje hipertenzijo, esencialno hipertenzijo in zvišan krvni tlak (glejte poglavje 4.4).

** za bolnike z dejavniki že od prej (glejte poglavje 4.4)

***vključno z zmanjšanim testom funkcije pljuč, nenormalno spirometrijo, zmanjšano forsirano vitalno kapaciteto, zmanjšano sposobnostjo difuzije ogljikovega monoksida, zmanjšanim forsiranim ekspiracijskim volumnom

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišani jetrni encimi

V kliničnih študijah MS se je ALT zvišala na vsaj 5-kratno normalno vrednost (ULN - upper limit of normal) pri 1,6 % bolnikov, zdravljenih z ozanimodom v odmerku 0,92 mg, in pri 1,3 % bolnikov, ki so prejeli IFN β -1a i.m. Do zvišanja na vsaj 3-kratno ULN je prišlo pri 5,5 % bolnikov, ki so prejeli ozanimod in 3,1 % bolnikov, ki so prejeli IFN β -1a i.m. Mediani čas do zvišanja na 3-kratno ULN je bil 6 mesecev. Večina (79 %) je nadaljevala zdravljenje z ozanimodom, pri čemer so se vrednosti vrstile na < 3-kratno ULN v približno 2-4 tednih. V kliničnih študijah MS so prenehali dajati ozanimod pri potrjenem zvišanju, ki je preseгло 5-kratno ULN. V celoti gledano so prekinili zdravljenje zaradi zvišanj jetrnih encimov pri 1,1 % bolnikov, ki so prejeli ozanimod v odmerku 0,92 mg in pri 0,8 % bolnikov, ki so prejeli IFN beta-1a i.m.

Bradikardija

V kliničnih študijah MS po začetnem odmerku ozanimoda 0,23 mg je bilo največje povprečno znižanje SF sede/leže od izhodišča 1,2 utripa na minuto, do katerega je prišlo v 5. uri prvega dne, v 6. uri se je SF vrnila v bližino izhodišča. Ob nadaljnjem povečevanju odmerka se SF ni več klinično pomembno zniževala.

V kliničnih študijah MS so o bradikardiji na dan začetka zdravljenja (dan 1) poročali pri 0,5 % bolnikov, zdravljenih z ozanimodom, in pri 0 % bolnikov, zdravljenih z IFN β -1a i.m. Po dnevu 1 je bila incidenca bradikardije 0,8 % pri bolnikih, ki so prejeli ozanimod in 0,7 % pri bolnikih, ki so prejeli IFN β -1a i.m. (glejte poglavje 5.1). Bolniki z bradikardijo so bili na splošno asimptomatski. Srčne frekvence, manjše od 40 utripov na minuto, niso opazili.

V kliničnih študijah MS so o atrioventrikularnem bloku prve stopnje poročali pri 0,6 % (5/882) bolnikov, zdravljenih z ozanimodom, in pri 0,2 % (2/885) bolnikov, zdravljenih z IFN β -1a i.m. Od primerov, o katerih so poročali pri ozanimodu, so o 0,2 % poročali na dan 1, o 0,3 % pa po dnevu 1.

Zvišan krvni tlak

V kliničnih študijah MS se je bolnikom, zdravljenim z ozanimodom, sistolični tlak povprečno zvišal približno za 1-2 mm Hg nad tistega pri IFN β -1a i.m., diastolični tlak pa približno za 1 mm Hg nad tistega pri IFN β -1a i.m. Zvišanje sistoličnega tlaka so prvič odkrili približno 3 mesece po uvedbi zdravljenja in je ostalo stabilno ves čas zdravljenja.

O dogodkih, povezanih s hipertenzijo (hipertenzija, esencialna hipertenzija in zvišan krvni tlak), so poročali kot o neželenem učinku pri 4,5 % bolnikov, zdravljenih z ozanimodom v odmerku 0,92 mg, in pri 2,3 % bolnikov, zdravljenih z IFN β -1a i.m.

Zmanjšanje števila limfocitov v krvi

V kliničnih študijah MS se je število limfocitov zmanjšalo na manj kot $0,2 \times 10^9/l$ pri 3,3 % bolnikov, vrednosti so na splošno narasle nazaj na več kot $0,2 \times 10^9/l$, medtem ko so bolniki še naprej prejeli ozanimod.

Okužbe

V kliničnih študijah MS je bila skupna pogostnost okužb (35 %) pri ozanimodu 0,92 mg podobna kot pri IFN β -1a i.m. Ozanimod je zvečal tveganje okužb zgornjih dihal in okužb sečil. Skupna pogostnost resnih okužb je bila v kliničnih študijah MS pri ozanimodu (1 %) in IFN β -1a i.m. (0,8 %) podobna.

Herpes zoster

V kliničnih študijah MS so poročali o herpesu zostru kot o neželenem učinku pri 0,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Zeposia 0,92 mg, in pri 0,2 % bolnikov zdravljenih z IFN β -1a i.m..

Respiracijski sistem

Pri zdravljenju z ozanimodom so ugotavljali manjše od odmerka odvisno zmanjšanje forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi (FEV1) in forsirane vitalne kapacitete (FVC). V 3. in 12. mesecu zdravljenja v kliničnih študijah MS so bile mediane spremembe FEV1 (FVC) od

izhodišča v skupini z ozanimodom 1 mg -0,07 l oziroma -0,1 l (- 0,05 l in -0,065 l), z manjšimi spremembami od izhodišča v skupini z IFN β-1a (FEV1: - 0,01 l in -0,04 l, FVC: 0,00 l in -0,02 l).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri bolnikih, ki so prejeli prevelik odmerek ozanimoda, je treba spremljati znake in simptome bradikardije, kar lahko vključuje spremljanje čez noč. Potrebne so redne meritve SF in krvnega tlaka, snemati je treba tudi EKG-je (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Znižanje SF, ki ga povzroči ozanimod, lahko odpravimo s parenteralnim atropinom ali izoprenalinom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA38.

Mehanizem delovanja

Ozanimod je modulator receptorjev za sfingozin 1-fosfat (S1P), ki se selektivno veže na podvrsti 1 in 5 receptorjev za sfingozin 1-fosfat. Ozanimod povzroča zadrževanje limfocitov v limfnih tkivih. Mehanizem, s katerim ozanimod povzroča terapevtske učinke pri MS, je neznan, vendar lahko vključuje zmanjšanje prehoda limfocitov v centralno živčevje (CŽ).

Ozanimod je 10-krat bolj selektiven za S1P₁ kot za S1P₅ in kaže le majhno aktivnost na drugih receptorjih S1P (S1P₂, S1P₃ in S1P₄). Ozanimod se pri ljudeh obsežno presnavlja, tako da nastaja več aktivnih presnovkov, ki krožijo s krvjo (glejte poglavje 5.2). *In vitro* ozanimod in njegovi aktivni presnovki kažejo podobno aktivnost in selektivnost za S1P₁ in S1P₅. Pri ljudeh približno 94 % izpostavljenosti skupnemu aktivnemu zdravilu v krvi predstavljajo ozanimod (6 %) in oba poglavitna presnovka, CC112273 (73 %) in CC1084037 (15 %) (glejte poglavje 5.2).

Farmakodinamični učinki

Znižanje koncentracije limfocitov v periferni krvi

Ozanimod povzroči od odmerka odvisno zmanjšanje števila limfocitov v periferni krvi v 6 urah po prvem odmerku, kar povzroča reverzibilna sekvestracija limfocitov v limfnih tkivih.

V aktivno kontroliranih kliničnih študijah MS se je povprečno število limfocitov zmanjšalo na približno 45 % izhodiščnega števila v 3 mesecih (približno povprečno število limfocitov v krvi $0,8 \times 10^9/l$) in med zdravljenjem z ozanimodom ostalo stabilno. Po ukinitvi ozanimoda 0,92 mg je bil mediani čas do vrnitve limfocitov v periferni krvi v normalne meje 30 dni, 90 % bolnikov je doseglo normalne vrednosti znotraj 3 mesecev (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Srčna frekvenca in ritem

Ozanimod lahko v začetku odmerjanja povzroči prehodno znižanje SF (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Ta negativni kronotropni učinek je mehanistično povezan z aktivacijo proteina G, sklopljenega s kalijevimi kanalčki, ki lažje prepuščajo tok v celico kot iz celice ("inwardly-rectifying") (GIRK), preko stimulacije receptorjev za S1P₁ z ozanimodom in njegovimi aktivnimi presnovki, ki povzročijo celično hiperpolarizacijo in zmanjšano ekscitabilnost, z največjim učinkom na SF znotraj 5 ur po

odmerku. Zaradi svojega funkcionalnega antagonizma na receptorjih za $5HT_{1A}$ shema povečevanja odmerka ozanimoda, najprej 0,23 mg, nato 0,46 mg in končno 0,92 mg, zaporedno zmanjšuje občutljivost kanalčkov GIRK, dokler ni dosežen vzdrževalni odmerek. Po obdobju povečevanja odmerka se ob nadaljnjem dajanju ozanimoda SF vrne na izhodiščne vrednosti.

Potencial za podaljšanje intervala QT

V randomizirani, pozitivno– in s placebom kontrolirani temeljiti študiji intervalov QT, v kateri so uporabili 14-dnevno shemo povečevanja odmerka, v kateri so dajali zdravim preiskovancem 4 dni po 0,23 mg na dan, 3 dni po 0,46 mg na dan, 3 dni po 0,92 mg na dan in 4 dni po 1,84 mg na dan, niso ugotovili znakov podaljšanja intervala QTc, saj je bila zgornja meja 95-odstotnega enosmernege intervala zaupanja (IZ) pod 10 ms. Analiza koncentracija-dolžina intervala QTc za ozanimod in poglavitna aktivna presnovka CC112273 in CC1084037 z uporabo podatkov iz druge študije 1. faze je pokazala, da je zgornja meja 95-odstotnega IZ za QTc, izpeljan iz modela (popravljen za placebo in izhodišče), pod 10 ms pri največjih koncentracijah, doseženih z odmerki ozanimoda $\geq 0,92$ mg enkrat na dan.

Klinična učinkovitost in varnost

Ozanimod so ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, aktivno kontroliranih kliničnih preskušanjih z dvojnimi placebom in paralelnima skupinama, katerih zasnova in cilji so bili podobni, pri bolnikih z recidivno remitentno MS (RRMS). Študija 1 – SUNBEAM je bila enoletna študija z bolniki, ki so nadaljevali s predpisanim zdravljenjem, tudi po 12. mesecu, dokler ni zadnji vključen bolnik končal študije. Študija 2 -RADIANCE je bila dveletna študija.

Odmerek ozanimoda je bil 0,92 mg in 0,46 mg peroralno enkrat na dan, začetni odmerek je bil 0,23 mg od 1. do 4. dne, sledilo mu je povečanje odmerka na 0,46 mg od 5. do 7. dne, nato pa bolniku predpisani odmerek od 8. dne naprej. Odmerek IFN β -1a, aktivnega primerjalnega zdravila, je bil 30 mikrogramov intramuskularno enkrat na teden.

V obe študiji so bili vključeni bolniki z aktivno boleznijo, ki je bila opredeljena kot vsaj en recidiv v predhodnem letu ali en recidiv v predhodnjih dveh letih z znaki vsaj ene lezije, ki se obarva z gadolinijem (gadolinium-enhancing - GdE), v predhodnem letu in so imeli rezultat razširjene lestvice stanja invalidnosti (*Expanded Disability Status Scale* - EDSS) od 0 do 5,0.

Nevrološki pregled so opravili v izhodišču, vsake 3 mesece in v času domnevnega recidiva. Slikanje z magnetno resonanco (MRI) so opravili v izhodišču (študiji 1 in 2), po 6 mesecih (SUNBEAM), 1 letu (študiji 1 in 2) in 2 letih (RADIANCE).

Glavni izid študij SUNBEAM in RADIANCE je bila pogostnost recidiva, preračunana na eno leto (annualised relapse rate - ARR) v obdobju zdravljenja (najmanj 12 mesecev) za SUNBEAM in 24 mesecev za RADIANCE. Ključna merila sekundarnih izidov so vključevala 1) število novih ali rastočih hiperintenzivnih MRI T2 lezij v obdobju 12 in 24 mesecev; 2) število GdE lezij MRI T1 po 12 in 24 mesecih; in 3) čas do potrjenega napredovanja invalidnosti, ki je bilo definirano kot zvečanje od izhodiščne EDSS za vsaj 1 točko, ki je trajalo 12 tednov. Potrjeno napredovanje invalidnosti je bilo prospektivno ocenjeno v združeni analizi študij 1 in 2.

V študiji SUNBEAM je bilo 1346 bolnikov randomiziranih na prejemanje ozanimoda 0,92 mg ($n = 447$), ozanimoda 0,46 mg ($n = 451$) ali IFN β -1a i.m. ($n = 448$); 94 % zdravljenih z ozanimodom 0,92 mg, 94 % zdravljenih z ozanimodom 0,46 mg in 92 % bolnikov, zdravljenih z IFN β -1a i.m., je dokončalo študijo. V študiji RADIANCE je bilo 1313 bolnikov randomiziranih na prejemanje ozanimoda 0,92 mg ($n = 433$), ozanimoda 0,46 mg ($n = 439$) ali IFN β -1a i.m. ($n = 441$); 90 % bolnikov, zdravljenih z ozanimodom 0,92 mg, 85% bolnikov, zdravljenih z ozanimodom 0,46 mg in 85 % bolnikov, zdravljenih z IFN β -1a i.m., je dokončalo študijo. Bolniki, vključeni v ti dve študiji, so bili stari povprečno 35,5 leta (razpon 18-55), 67 % je bilo žensk, povprečni čas od začetka simptomov MS je bil 6,7 leta. Mediani rezultat EDSS v izhodišču je bil 2,5; približno ena tretjina bolnikov se je zdravila s terapijo, ki modificira bolezen (disease-modifying therapy - DMT), največ z interferonom ali glatiramer acetatom. V izhodišču je bilo povprečno število recidivov v predhodnem letu 1,3 in 45 % bolnikov je imelo eno ali več T1 lezij, ki se obarvajo z gadolinijem (povprečno 1,7).

[Rezultate študij SUNBEAM in RADIANCE kaže Preglednica 3. Učinkovitost so dokazali za](#)

ozanimod 0,92 mg z učinkom odmerka, ki so ga ugotovili za cilje študije, ki jih kaže preglednica 3. Dokaz učinkovitosti za odmerek 0,46 mg je bil manj robusten, ker ta odmerek ni kazal značilnega učinka na primarni končni cilj v študiji RADIANCE ob upoštevanju prednostne strategije negativnega binomialnega modela.

Preglednica 3: Ključni klinični cilji in cilji magnetno-resonančnega slikanja (MRI) pri bolnikih z RMS iz študije 1 - SUNBEAM in študije 2 - RADIANCE

Cilji opazovanja	SUNBEAM (≥ 1 leto)*		RADIANCE (2 leti)	
	Ozanimod 0,92 mg (n = 447) %	IFN β-1a i.m. 30 mikrogramov (n = 448) %	Ozanimod 0,92 mg (n = 433) %	IFN β-1a i.m. 30 mikrogramov (n = 441) %
Klinični cilji opazovanja				
Pogostnost recidiva, preračunana na eno leto (primarni cilj opazovanja)	0,181	0,350	0,172	0,276
Relativno zmanjšanje	48 % (p < 0,0001)		38 % (p < 0,0001)	
Delež bolnikov brez recidiva**	78 % (p = 0,0002) ¹	66 %	76 % (p = 0,0012) ¹	64 %
Delež bolnikov s potrjenim 3-mesečnim napredovanjem invalidnosti (Confirmed Disability Progression - CDP) ^{†2} Razmerje tveganja (95 % IZ)	7,6 % ozanimod proti 7,8 % IFN β-1a i.m. 0,95 (0,679; 1,330)			
Delež s 6-mesečnim CDP ^{†2#} Razmerje tveganja (95 % IZ)	5,8 % ozanimod proti 4,0 % IFN β-1a i.m. 1,413 (0,922; 2,165)			
Cilji opazovanja pri MRI				
Povprečno število novih ali rastočih T2 hiperintenzivnih lezij MRI ³	1,465	2,836	1,835	3,183
Relativno zmanjšanje	48 % (p < 0,0001)		42 % (p < 0,0001)	
Povprečno število T1 Gde lezij ⁴	0,160	0,433	0,176	0,373
Relativno zmanjšanje	63 % (p < 0,0001)		53 % (p = 0,0006)	

*Povprečno trajanje je bilo 13,6 meseca.

** Nominalna vrednost p za končne cilje ni bila vključena v hierarhično testiranje in ni bila popravljena za mnogovrstnost.

[†]Napredovanje invalidnosti je definirano kot zvečanje EDSS za 1 točko, potrjeno 3 mesece ali 6 mesecev pozneje.

[#]V post hoc analizi 6-mesečnega CDP, ki je vključevala podatke iz odprtega podaljšanja (študija 3), so ugotovili, da je bilo razmerje tveganja (HR) (95 % IZ) 1,040 (0,730; 1,482).

¹ Test log rank.

² Prospektivno načrtovana združena analiza študij 1 in 2.

³ Več kot 12 mesecev v študiji 1 in več kot 24 mesecev v študiji 2.

⁴ Po 12 mesecih v študiji 1 in po 24. mesecih v študiji 2.

V študijah SUNBEAM in RADIANCE je zdravljenje z ozanimodom 0,92 mg povzročilo zmanjšanja povprečne odstotne spremembe od izhodišča normaliziranega volumna možganov v primerjavi z IFN beta-1a i.m. (-0,41 % proti -0,61 % oziroma -0,71 % proti -0,94 %, nominalna vrednost p < 0,0001 za obe študiji).

V študiji so bili vključeni bolniki, ki še niso prejeli DMT, in že prej zdravljeni bolniki z aktivno boleznijo, opredeljeno s kliničnimi ali slikovnimi značilnostmi. Post-hoc analize populacij z različnimi izhodiščnimi ravnmi bolezenske aktivnosti, vključno z aktivno in zelo aktivno boleznijo, so pokazale, da se je učinkovitost ozanimoda na klinična in slikovna končna stanja ujemala s celotno populacijo.

Dolgoročni podatki:

Bolniki, ki so dokončali 3. fazo študij SUNBEAM in RADIANCE, so se lahko vključili v odprto podaljšano študijo (študija 3 – DAYBREAK). Od 751 bolnikov, ki so bili v začetku randomizirani na ozanimod 0,92 mg in zdravljeni v obdobju do 3 let, je bil po drugem letu zdravljenja (popravljeni) ARR 0,124.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z ozanimodom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri MS (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ozanimod se pri ljudeh obsežno presnavlja, tako da nastane več aktivnih presnovkov, ki krožijo v krvi, vključno z dvema glavnima aktivnima presnovkoma, CC112273 in CC1084037, s podobno aktivnostjo in selektivnostjo za S1P₁ in S1P₃ kot izhodna snov. Največja koncentracija v plazmi (C_{max}) in površina pod krivuljo (AUC) za ozanimod, CC112273 in CC1084037 se je proporcionalno zvečala čez razpon odmerkov ozanimoda 0,46 mg do 0,92 mg (0,5- do 1-krat priporočeni odmerek). Po večkratnem odmerjanju so približno 94 % celotne izpostavljenosti aktivnemu zdravilu v krvi predstavljali ozanimod (6 %), CC112273 (73 %) in CC1084037 (15 %). Pri odmerku 0,92 mg peroralno enkrat na dan pri RRMS sta bila geometrično povprečje [koeficient variacije (CV %)] C_{max} in AUC_{0-24h} v stanju dinamičnega ravnovesja 231,6 pg/ml (37,2 %) oziroma 4223 pg*h/ml (37,7 %), za ozanimod in 6.378 pg/ml (48,4 %) oziroma 132.861 pg*h/ml (45,6 %) za CC112273. C_{max} in AUC_{0-24h} za CC1084037 sta približno 20 % tistega za CC112273. Dejavniki, ki vplivajo na CC112273, veljajo za CC1084037, ker se ta presnovka spreminjata eden v drugega.

Absorpcija

T_{max} ozanimoda je približno 6–8 ur. T_{max} CC112273 je približno 10 ur. Uporaba ozanimoda z obrokom z veliko maščob in kalorij ni vplivala na izpostavljenost ozanimodu (C_{max} in AUC). Zato lahko bolnik jemlje ozanimod ne glede na obroke.

Porazdelitev

Povprečni (CV %) navidezni volumen porazdelitve ozanimoda (V_z/F) je bil 5.590 l (27 %), kar kaže na obsežno porazdelitev po tkivih. Vezava ozanimoda na beljakovine človeške plazme je približno 98,2 %. Vezava CC112273 in CC1084037 na beljakovine človeške plazme je približno 99,8 % oziroma 99,3 %.

Biotransformacija

Ozanimod se v veliki meri presnavlja po več biotransformacijskih poteh, ki vključujejo aldehyd dehidrogenazo in alkohol dehidrogenazo (ALDH/ADH), izoforni 3A4 in 1A1 citokroma P450 (CYP) in črevesno mikrofloro in v celotni presnovi ne prevladuje noben posamezen encimski sistem. Po večkratnem odmerjanju AUC dveh glavnih aktivnih presnovkov CC112273 in CC1084037 13-krat oziroma 2,5-krat presega AUC ozanimoda. Študije *in vitro* kažejo, da je za nastajanje CC112273 (preko vmesnega manj pomembnega aktivnega presnovka RP101075) odgovorna

monoaminooksidaza B (MAO-B), medtem ko so v presnovo CC112273 vpletene CYP2C8 in oksidoreduktaze. CC1084037 nastaja direktno iz CC112273 in se reverzibilno presnavlja v CC112273. Vzajemno prehajanje med tema dvema aktivnima presnovkoma poteka preko karbonil reduktaze (carbonyl reductases - CBR), aldo-keto reduktaza (AKR) 1C1/1C2 in/ali 3 β - in 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaza (HSD).

Izločanje

Povprečni (CV %) navidezni peroralni očistek za ozanimod je bil približno 192 l/h (37 %). Povprečna (CV %) razpolovna doba ozanimoda v plazmi ($t_{1/2}$) je bila približno 21 ur (15 %). Stanje dinamičnega ravnovesja za ozanimod je bilo doseženo v 7 dneh, ocenjeno razmerje kopičenja po večkratnem peroralnem dajanju odmerka 0,92 mg enkrat na dan pa približno 2.

Povprečna (CV %) efektivna razpolovna doba ($t_{1/2}$) CC112273 na podlagi modela je bila pri bolnikih z RMS približno 11 dni (104 %), povprečni (CV %) čas do stanja dinamičnega ravnovesja približno 45 dni (45 %), razmerje kopičenja pa približno 16 (101 %), kar kaže, da CC112273 prevladuje nad ozanimodom. Plazemski koncentraciji CC112273 in njegovega direktnega, vzajemno konvertiranega presnovka CC1084037 sta se v terminalni fazi zmanjševali vzporedno, kar je dalo za oba presnovka podoben $t_{1/2}$. Pričakujemo, da bosta čas do doseženega stanja dinamičnega ravnovesja in razmerje kopičenja za CC1084037 podobna kot pri CC112273.

Po enkratnem peroralnem odmerku 0,92 mg [14 C]-ozanimoda so prestregli iz urina in blata približno 26 % oziroma 37 % radioaktivnosti, ki je bila pretežno sestavljena iz neaktivnih presnovkov.

Koncentracije ozanimoda, CC112273 in CC1084037 v urinu so bile zanemarljive, kar kaže na to, da ledvični očistek ni pomembna pot izločanja ozanimoda, CC112273 in CC1084037.

Farmakokinetika pri določenih skupinah bolnikov

Okvara ledvic

V namenskem preskušanju okvare ledvic po enkratnem peroralnem odmerku 0,23 mg ozanimoda so bile izpostavljenosti (AUC_{last}) ozanimodu in CC112273 približno 27 % večje oziroma 23 % manjše pri bolnikih z boleznijo ledvic v končnem stadiju ($n = 8$) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic ($n = 8$). Na podlagi tega preskušanja okvara ledvic nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko ozanimoda ali CC112273. Pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno prilagajanje odmerjanja.

Okvara jeter

V namenskem preskušanju okvare jeter po enkratnem peroralnem odmerku 0,23 mg ozanimoda so bile izpostavljenosti (AUC_{last}) ozanimodu in CC112273 približno 11 % manjše oziroma 31 % manjše pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughu; $n = 8$) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter ($n = 7$). Izpostavljenosti (AUC_{last}) ozanimodu in CC112273 so bile približno 27 % večje oziroma 33 % manjše pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu; $n = 8$) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter ($n = 8$). Menili so, da te razlike niso klinično pomembne. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter farmakokinetike ozanimoda niso ocenjevali. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child-Pughu) ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Uporaba pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Starejši bolniki

Farmakokinetičnih podatkov o uporabi ozanimoda pri bolnikih, starih 55 let ali več, ni na voljo.

Pediatrična populacija

O uporabi ozanimoda pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih (< 18 let) ni podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V toksikoloških študijah večkratnih odmerkov na miših (do 4 tedne), podganah (do 26 tednov) in opicah (do 39 tednov) je ozanimod izrazito prizadel limfoidni sistem (limfopenija, limfoidna atrofija in zmanjšan odziv protiteles) in zvečal pljučno maso in pogostnost mononuklearnih alveolarnih infiltratov, kar se sklada z njegovo primarno aktivnostjo na receptorjih za S1P₁ (glejte poglavje 5.1). V študijah kronične toksičnosti pri ravneh brez opaženih neželenih učinkov so bile sistemske izpostavljenosti nesorazmernima poglavitnima aktivnima in perzistentnima človeškima presnovkoma CC112273 in CC1084037 (glejte poglavje 5.2) in celo skupnemu aktivnemu zdravilu pri človeku (ozanimod v kombinaciji z omenjenima presnovkoma) manjše od tistih, ki so jih pričakovali pri bolnikih pri največjem odmerku ozanimoda pri človeku, ki je 0,92 mg.

Genotoksičnost in kancerogenost

Ozanimod in njegovi poglavitni aktivni človeški presnovki niso pokazali gonotoksičnega potenciala *in vitro* niti *in vivo*.

Ozanimod so ocenjevali glede kancerogenosti v 6-mesečnem biotestu Tg.rasH2 pri miših in v dveletnem biotestu pri podganah. V dveletnem biotestu pri podganah niso bili prisotni tumorji, povezani z zdravljenjem, ne glede na odmerek ozanimoda. Vendar pa je bila izpostavljenost presnovkom pri največjem testiranem odmerku 62 % izpostavljenosti človeka CC112273 in 18 % izpostavljenosti človeka CC1084037 pri največjem kliničnem odmerku 0,92 mg ozanimoda. V 6-mesečni študiji Tg.rasH2 pri miših so se hemangiosarkomi zvečali na statistično značilen in z odmerkom povezan način. Pri majhnem odmerku (8 mg/kg/dan) se je pogostnost hemangiosarkomov v primerjavi s sočasnimi kontrolami statistično značilno zvečala pri samcih, pri srednjih in velikih ravneh odmerkov (25 mg/kg/dan in 80 mg/kg/dan) pa tako pri samcih kot pri samicah. V nasprotju s podganami in ljudmi agonizem mišjega receptorja za S1P₁ povzroči trajno nastajanje placentalnega rastnega faktorja 2 (placental growth factor 2 - PLGF2) in s tem nenehne mitoze vaskularnih endotelijskih celic, kar lahko povzroči za vrsto specifične hemangiosarkome, ki so jih ugotovili pri agonistih S1P₁. Zato so mogoče hemangiosarkomi, povezani z agonizmom receptorja S1P₁, pri miših specifični za vrsto in ne napovedujejo tveganja pri ljudeh.

V študiji Tg.rasH2 pri miših ni bilo drugih tumorjev, povezanih z zdravljenjem, pri nobenem odmerku. Pri najmanjšem testiranem odmerku je bila izpostavljenost nesorazmernima dvema poglavitnima aktivnima človeškima presnovkoma za CC112273 2,95-krat in za CC1084037 1,4-krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjem kliničnem odmerku 0,92 mg ozanimoda.

Reproduktivna toksičnost

Ozanimod ni vplival na plodnost samcev in samic do približno 150-kratnika sistemske izpostavljenosti skupnemu aktivnemu zdravilu (ozanimod v kombinaciji s presnovkoma CC112273 in CC1084037) pri največjem odmerku za človeka, ki je 0,92 mg ozanimoda. Dajanje ozanimoda materi je škodljivo vplivalo na razvoj zarodka in ploda, z zelo majhnim varnostnim faktorjem (podgane) ali brez njega (kunci) na podlagi primerjave sistemskih izpostavljenosti s skupnim aktivnim zdravilom, kar je povzročilo smrtnost zarodkov in teratogenost (generaliziran edem/anasarka in napačna lega mod pri podganah, napačna lega kavdalnih vretenc in malformacije velikih žil pri kuncih). Vaskularne ugotovitve pri podganah in kuncih se skladajo s pričakovano farmakologijo S1P₁.

Na predporodni in poporodni razvoj dajanje ozanimoda ni vplivalo do 5,6-kratnika sistemske izpostavljenosti skupnemu aktivnemu zdravilu pri največjem odmerku za človeka, ki je 0,92 mg ozanimoda. Ozanimod in presnovki so bili prisotni v mleku podgan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
natrijev karmelozat, premreženi
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

Zeposia 0,23 mg in 0,46 mg

želatina
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172).

Zeposia 0,92 mg

želatina
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172).

Tiskarsko črnilo

šelak (E904)
črni železov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)
koncentrirana raztopina amoniaka (E527)
kalijev hidroksid (E525)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Polivinilklorid (pVC)/ poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) /aluminijevi pretisni omoti.

Pakiranje za začetek zdravljenja: Zeposia 0,23 mg in 0,46 mg
Velikost pakiranja 7 trdih kapsul (4 x 0,23 mg, 3 x 0,46 mg).

Vzdrževalno pakiranje: Zeposia 0,92 mg

Velikost pakiranja 28 ali 98 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pakiranje za začetek zdravljenja - Zeposia 0,23 mg/ 0,46 mg trde kapsule

EU/1/20/1442/001 (velikost pakiranja 7 trdih kapsul)

Vzdrževalno pakiranje - Zeposia 0,92 mg trde kapsule

EU/1/20/1442/002 (velikost pakiranja 28 trdih kapsul)

EU/1/20/1442/003 (velikost pakiranja 98 trdih kapsul)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. maj 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij
Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nizozemska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom zdravila Zeposia® na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, v kateri se trži zdravilo Zeposia, vsi zdravstveni delavci, ki nameravajo predpisovati zdravilo Zeposia, prejeli paket izobraževalnih gradiv za zdravstvene delavce, ki vsebuje naslednje:

- informacije kje najti najnovejši povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC);
- kontrolni seznam za zdravnike;
- vodnik za bolnike/skrbnike;
- opozorilna kartica za bolnice glede nosečnosti.

Kontrolni seznam za zdravnike

Kontrolni seznam za zdravnike mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Povečevanje odmerka ob uvedbi zdravljenja
 - Zdravljenje začnite z odmerkom 0,23 mg enkrat na dan od 1.-4. dneva, nato od 5.-7. dneva zvečajte odmerek na 0,46 mg enkrat na dan. Po 7-dnevnem povečevanju odmerka naj bo vzdrževalni odmerek 0,92 mg enkrat na dan, začne naj se 8. dne.
- Ponovna uvedba zdravljenja po prekinitvi zdravljenja
 - Priporočljiva je enaka shema povečevanja odmerka, kot je opisana zgoraj, kadar se zdravljenje prekine za:
 - 1 dan ali več v prvih 14 dneh zdravljenja;
 - več kot 7 zaporednih dni med 15. in 28. dnevom zdravljenja;
 - več kot 14 zaporednih dni po 28. dnevnu zdravljenja.
- Če je prekinitiv zdravljenja krajša, kot je navedeno zgoraj, se zdravljenje nadaljuje z naslednjim odmerkom, kot je načrtovano.
- Zahteve za spremljanje ob uvedbi zdravljenja:
 - Pred prvim odmerkom
 - posnemite izhodiščni elektrokardiogram (EKG) pred prvim odmerkom zdravila Zeposia;
 - upoštevajte nedavne (v zadnjih 6 mesecih) rezultate testov delovanja jeter glede ravni transaminaz in bilirubina;
 - upoštevajte nedavne (v zadnjih 6 mesecih ali po prekinitvi predhodne terapije MS) rezultate kompletne krvne slike, vključno s številom limfocitov;
 - poskrbite za oftalmološki pregled pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zeposia pri bolnikih s sladkorno boleznijo, uveitisom ali anamnezo bolezni očesne mrežnice;
 - pri ženskah v rodni dobi mora biti negativen rezultat testa nosečnosti potrjen pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zeposia.
 - Do 6 ur po prvem odmerku pri bolnikih, pri katerih je potrebno spremljanje po prvem odmerku
 - Pri bolnikih z določenimi obstoječimi boleznimi srca (srčna frekvenca v mirovanju < 55 utripov na minuto, AV blok druge stopnje [tipa Mobitz I] ali anamneza miokardnega infarkta ali srčnega popuščanja):
 - spremljajte bolnika 6 ur po prvem odmerku zdravila Zeposia glede znakov in simptomov simptomatske bradikardije, pulz in krvni tlak merite enkrat na uro;
 - posnemite EKG pred 6-urnim obdobjem spremljanja in po koncu tega obdobja.
 - Podaljšano spremljanje bo morda potrebno v naslednjih situacijah:
 - srčna frekvenca manj kot 45 utripov na minuto;
 - srčna frekvenca je najmanjša vrednost po odmerku, kar kaže, da največje zmanjšanje srčne frekvence morda še ni nastopilo;
 - znaki novega pojava AV bloka druge ali višje stopnje na EKG 6 ur po odmerku;
 - interval QTc \geq 500 msek.
- Kadar uvajate zdravilo Zeposia bolnikom:
 - z anamnezo srčnega zastoja, cerebrovaskularnih bolezni, neurejene hipertenzije ali nezdravljene hude oblike apneje v spanju, rekurentne sinkope ali simptomatske bradikardije;
 - s pomembnim podaljšanjem intervala QT že od prej (QTc daljši od 500 msek) ali drugimi tveganji podaljšanja intervala QT, in bolnikom, ki jemljejo druga zdravila, ki lahko stopnjujejo bradikardijo, in niso antagonisti adrenergičnih receptorjev beta oziroma zaviralci kalcijevih kanalčkov;

- ki trenutno jemljejo antiaritmična zdravila razreda Ia (npr. kinidin, disopiramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zeposia se je treba posvetovati s kardiologom, ki bo odločil, ali lahko zdravilo Zeposia varno uvedete, in določil najprimernejšo strategijo spremljanja.

- Pri uvajanju zdravila Zeposia bolnikom, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da zmanjšujejo srčno frekvenco, je potrebna previdnost.
- Zdravilo Zeposia je kontraindicirano pri bolnikih s/z:
 - stanjem imunske pomanjkljivosti, ki zveča dovzetnost za sistemske oportunistične infekcije;
 - hudimi aktivnimi infekcijami, aktivnimi kroničnimi infekcijami, na primer hepatitisom in tuberkulozo;
 - aktivnimi malignimi boleznimi;
 - hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu);
 - miokardnim infarkt (MI), nestabilno angino, možgansko kapjo, tranzitorno ishemično atako (prehodni ishemični napad, TIA), dekompenziranim popuščanjem srca, zaradi katerega je potrebna hospitalizacija, ali popuščanjem srca razreda III/IV po New York Heart Association (NYHA) v zadnjih 6 mesecih;
 - anamnezo ali prisotnost AV bloka II. stopnje tipa II ali AV bloka III. stopnje ali sindroma sinusnega vozla, če bolnik nima delujočega srčnega spodbujevalnika;
 - v nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije;
 - preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov.
- Zdravilo Zeposia zmanjša število limfocitov v periferni krvi. Število perifernih limfocitov (celotno krvno sliko) je treba preveriti pri vseh bolnikih pred uvedbo (v 6 mesecih ali po ukinitvi prejšnjega zdravljenja) in redno spremljati med zdravljenjem z zdravilom Zeposia. Zdravljenje je treba prekiniti, če je potrjeno število limfocitov $< 0,2 \times 10^9/l$, ponovna uvedba zdravila Zeposia pa pride v poštev, če raven doseže $> 0,5 \times 10^9/l$.
- Zdravilo Zeposia ima imunosupresiven učinek, ki zveča dovzetnost bolnikov za tveganje infekcij, vključno z oportunističnimi infekcijami, in lahko zveča tveganje razvoja malignih bolezni, vključno s kožnimi malignimi tumorji. Bolnike je treba skrbno spremljati, posebno tiste s sočasnimi boleznimi ali znanimi dejavniki, na primer predhodnim imunosupresivnim zdravljenjem. Če posumimo na to tveganje, je treba pretehtati prekinitev zdravljenja pri vsakem bolniku posebej.
 - Uvedbo zdravljenja pri bolnikih s hudimi aktivnimi infekcijami je treba odložiti, dokler infekcija ne izzveni. Pretehtati je treba morebitno prekinitev zdravljenja med resnimi infekcijami. Antineoplastičnih, imunomodulatornih in nekortikosteroidnih imunosupresivnih terapij ne smemo uporabljati sočasno zaradi tveganja aditivnih učinkov na imunski sistem.
 - Priporočeno je pozorno spremljanje glede pojava bazalnoceličnega karcinoma in drugih kožnih neoplazem. Bolnike posvarite glede izpostavljanja sončni svetlobi brez zaščite. Bolniki ne smejo sočasno prejemati fototerapije s sevanjem UV-B ali fotokemoterapije s PUVA.
- Bolnike poučite, da morajo zdravniku, ki je predpisal zdravilo, takoj poročati o znakih in simptomih infekcij med zdravljenjem z zdravilom Zeposia in še do 3 mesece po prekinitvi zdravljenja.
 - Pri bolnikih s simptomi infekcij v času zdravljenja z zdravilom Zeposia in še do 3 mesece po prekinitvi zdravljenja, je treba takoj opraviti diagnostično obravnavo.
 - Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, morajo biti pozorni na klinične simptome, vključno z nepričakovanimi nevrološkimi ali psihiatričnimi simptomi, ali rezultate MRI, ki kažejo na

PML. Če posumimo na PML, je treba opraviti kompleten fizikalni in nevrološki pregled (vključno z možnostjo slikanja MRI) in zdravljenje z zdravilom Zeposia začasno prekiniti, dokler ni PML izključena. Če je PML potrjena, je treba prenehati zdravljenje z zdravilom Zeposia.

- Med zdravljenjem z zdravilom Zeposia in še 3 mesece po prekinitvi zdravljenja se je treba izogibati uporabi živih atenuiranih vakcin. Pri bolnikih brez zdravniško potrjene anamneze noric ali dokumentacije o popolnem cepljenju proti noricam preverite stanje protiteles proti virusu varicellae zoster (VZV). Če je negativno, je priporočljivo cepljenje proti VZV vsaj 1 mesec pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Zeposia.
- Zdravilo Zeposia je kontraindicirano v nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije.
 - Pri ženskah v rodni dobi mora biti negativen rezultat testa nosečnosti potrjen pred začetkom zdravljenja. Test je treba ponavljati v ustreznih intervalih.
 - Ženske v rodni dobi je treba pred uvedbo zdravljenja obvestiti o tveganjih zdravila Zeposia za plod, pri čemer je v pomoč opozorilna kartica za bolnice glede nosečnosti.
 - Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Zeposia in še vsaj 3 mesece pokončanem zdravljenju z zdravilom Zeposia uporabljati zanesljivo kontracepcijo.
 - Zdravilo Zeposia je treba ukiniti 3 mesece pred načrtovano nosečnostjo.
 - Ženske med zdravljenjem ne smejo zanositi. Če ženska med zdravljenjem zanosi, je treba zdravljenje ukiniti. Potrebno je zdravstveno svetovanje glede tveganja škodljivih učinkov na plod, povezanih z zdravljenjem z zdravilom Zeposia, opraviti je treba tudi ultrazvočne preiskave.
 - Kadar zaradi nosečnosti ali načrtovanja nosečnosti bolnico prenehamo zdraviti z zdravilom Zeposia, se bolezenska aktivnost lahko ponovi.
- Delovanje jeter (ravni transaminaz in bilirubina) je treba med zdravljenjem z zdravilom Zeposia spremljati v 1., 3., 6., 9. in 12. mesecu, pozneje pa v rednih presledkih.
- Krvni tlak je treba med zdravljenjem z zdravilom Zeposia redno spremljati.
- Bolnike z očesnimi simptomi makularnega edema je treba oceniti in v primeru potrditve bolezni prenehati zdravljenje z ozanimodom. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, uveitisom ali anamnezo bolezni mrežnice je treba pred začetkom zdravljenja z ozanimodom opraviti oftalmološki pregled in kontrolne preglede ponavljati med prejetjem terapije.
- Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, morajo bolnikom/skrbnikom izročiti vodnik za bolnike/skrbnike in opozorilno kartico za bolnice glede nosečnosti.

Vodnik za bolnike/skrbnike

Vodnik za bolnike/skrbnike mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- kaj je zdravilo Zeposia in kako deluje;
- kaj je multipla skleroza;
- bolniki morajo pred začetkom zdravljenja natančno prebrati navodilo za uporabo in ga shraniti za primer, če bi ga med zdravljenjem želeli ponovno prebrati;
- pomen poročanja o neželenih učinkih;
- bolnikom je treba posneti izhodiščni EKG, preden prejmejo prvi odmerek zdravila Zeposia;
- zdravilo Zeposia se ne sme uporabiti, če ste imeli srčni infarkt, angino, možgansko kap ali minikap (prehodni ishemični napad, TIA) ali nekatere vrste hudega popuščanja srca v zadnjih 6 mesecih ali če imate katero od določenih vrst nerednega ali nenormalnega utripanja srca (aritmija) – zdravnik vam bo pregledal srce pred začetkom zdravljenja. Pri sočasni uporabi zdravil, ki upočasnijo srčno frekvenco, je potrebna previdnost. Zato morajo bolniki vsem zdravnikom, ki jih obiščejo, povedati, da so zdravljeni z zdravilom Zeposia;

- pri bolnikih z določenimi boleznimi srca je treba spremljati srčno frekvenco 6 ali več ur po prvem odmerku zdravila Zeposia, vključno z meritvami srčnega utripa in krvnega tlaka vsako uro. Pri teh bolnikih je treba posneti tudi EKG pred 6-urnim spremljanjem in po njem;
- bolniki morajo po prvem odmerku zdravila Zeposia takoj poročati o simptomih, ki kažejo na upočasnen srčni utrip (na primer omotica, vrtoglavica, slabost s siljenjem na bruhanje, hitro ali močno utripanje srca);
- bolniki morajo obvestiti zdravnika, ki jim je predpisal zdravilo, v primeru prekinitve zdravljenja, ker bo morda treba ponoviti shemo začetnega povečevanja odmerka, odvisno od trajanja prekinitve in časa od uvedbe zdravljenja z zdravilom Zeposia;
- bolniki morajo svojim zdravnikom poročati o vseh nepričakovanih nevroloških ali psihiatričnih simptomih/znakih (na primer o nenadnem pojavu hudega glavobola, zmedenosti, napadih krčev in spremembah vida) ali hitrem nevrološkem poslabšanju;
- priporočljivo je, da se bolniki 1 mesec pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zeposia cepijo proti noricam (varičela), če bolnik ni zaščiten in se želi zaščititi pred virusom;
- znaki in simptomi infekcij, o katerih je treba takoj poročati zdravniku, ki je predpisal zdravilo, med zdravljenjem z zdravilom Zeposia in še do 3 mesece po prenehanju zdravljenja;
- o vseh simptomih okvare vida je treba takoj poročati zdravniku, ki je predpisal zdravilo, med zdravljenjem z zdravilom Zeposia in še do 3 mesece po prenehanju zdravljenja;
- Zdravilo Zeposia se ne sme uporabljati v nosečnosti ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije. Ženske v rodni dobi:
 - je treba obvestiti o resnih tveganjih za plod;
 - morajo imeti negativen rezultat testa nosečnosti pred uvedbo zdravila Zeposia. Test je treba ponavljati v ustreznih intervalih;
 - je treba obvestiti, da morajo med zdravljenjem z zdravilom Zeposia in še vsaj 3 mesece po prenehanju zdravljenja uporabljati zanesljivo kontracepcijo;
 - je treba obvestiti, da se bolezenska aktivnost lahko ponovi, kadar zaradi nosečnosti ali načrtovanja nosečnosti bolnico prenehamo zdraviti z zdravilom Zeposia;
 - morajo takoj poročati zdravniku, ki je predpisal zdravilo, o morebitni (načrtovani ali nenamerni) nosečnosti med zdravljenjem z zdravilom Zeposia in še do 3 mesece po prenehanju zdravljenja. Ponuditi je treba ultrazvočne preiskave, če so potrebne;
- teste delovanja jeter je treba opraviti pred uvedbo zdravljenja; spremljanje delovanja jeter je treba opraviti v 1., 3., 6., 9. in 12. mesecu med zdravljenjem z zdravilom Zeposia, pozneje pa v rednih presledkih;
- krvni tlak je treba med zdravljenjem z zdravilom Zeposia redno spremljati.
- zdravilo Zeposia lahko zveča tveganje kožnega raka. Bolniki morajo omejiti izpostavljanje sončni svetlobi in UV (ultravijolični) svetlobi, tako da nosijo zaščitna oblačila in se redno mažejo s kremo za sončenje (z visokim zaščitnim faktorjem).

Opozorilna kartica za bolnice glede nosečnosti

Opozorilna kartica za bolnice glede nosečnosti (za ženske v rodni dobi) mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- zdravilo Zeposia je kontraindicirano v nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije;
- zdravniki bodo pred začetkom zdravljenja, nato pa redno nudili svetovanje glede teratogenega tveganja zdravila Zeposia in potrebnih ukrepov za zmanjševanje tega tveganja;
- ženske v rodni dobi morajo med jemanjem zdravila Zeposia in še 3 mesece po končanem zdravljenju uporabljati zanesljivo kontracepcijo;
- pred začetkom zdravljenja je treba opraviti test nosečnosti, negativen rezultat pa mora potrditi zdravnik, ki predpisuje zdravilo. Test je treba ponavljati v ustreznih intervalih;
- če ženska med zdravljenjem zanosi, je treba ozanimod ukiniti. Potrebno je strokovno svetovanje glede tveganja škodljivih učinkov na plod, povezanih z zdravljenjem z zdravilom Zeposia, in opraviti preiskave z ultrazvokom;
- zdravilo Zeposia je treba ukiniti 3 mesece pred načrtovano nosečnostjo;

- kadar prekinemo zdravljenje z zdravilom Zeposia zaradi nosečnosti ali načrtovanja nosečnosti, se bolezenska aktivnost lahko ponovi.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Pakiranje za začetek zdravljenja, ki vsebuje 1 teden zdravljenja

1. IME ZDRAVILA

Zeposia 0,23 mg trde kapsule
Zeposia 0,46 mg trde kapsule
ozanimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,23-miligramska trda kapsula vsebuje 0,23 mg ozanimoda (v obliki klorida).
Ena 0,46-miligramska trda kapsula vsebuje 0,46 mg ozanimoda (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

pakiranje za začetek zdravljenja
Eno pakiranje 7 trdih kapsul za shemo enotedenskega zdravljenja vsebuje:
4 trde kapsule po 0,23 mg
3 trde kapsule po 0,46 mg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.
1. teden
1. dan - 7. dan
Za dnevni odmerek glejte zgibanko.

Koda QR bo vključena.
www.zeposia-eu-pil.com

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1442/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zeposia 0,23 mg
Zeposia 0,46 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot za pakiranje za začetno zdravljenje

1. IME ZDRAVILA

Zeposia 0,23 mg trde kapsule
Zeposia 0,46 mg trde kapsule
ozanimod

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Zeposia 0,92 mg trde kapsule
ozanimod

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 0,92-miligramska trda kapsula vsebuje 0,92 mg ozanimoda (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 trdih kapsul
98 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za peroralno uporabo.

Koda QR bo vključena.
www.zeposia-eu-pil.com

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1442/002 (velikost pakiranja 28 trdih kapsul)
EU/1/20/1442/003 (velikost pakiranja 98 trdih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Zeposia 0,92 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Zeposia 0,92 mg trde kapsule
ozanimod

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zeposia 0,23 mg trde kapsule

Zeposia 0,46 mg trde kapsule

Zeposia 0,92 mg trde kapsule
ozanimod

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zeposia in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zeposia
3. Kako jemati zdravilo Zeposia
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zeposia
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zeposia in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Zeposia

Zdravilo Zeposia vsebuje učinkovino ozanimod, ki spada v skupino zdravil, ki lahko zmanjšujejo število belih krvničk (limfocitov), ki prosto krožijo po telesu.

Za kaj zdravilo Zeposia uporabljamo

Zdravilo Zeposia se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivno remitentno multiplo sklerozo (RRMS), ki imajo aktivno bolezen.

Kaj je multipla skleroza

- Multipla skleroza (MS) je bolezen, pri kateri imunski sistem (telesna obramba, vključno z belimi krvničkami) pomotoma napade zaščitno oblogo okrog živcev v možganih in hrbtenjači. Zato živci prenehajo pravilno delovati in se lahko pojavijo simptomi, na primer: občutek odrevenelosti, težave pri hoji in težave z vidom in ravnotežjem.
- Pri recidivni remitentni multipli sklerozi napadom na živčne celice sledijo obdobja okrevanja. Med obdobji okrevanja lahko simptomi izginejo, nekatere težave pa lahko ostane.

Kako zdravilo Zeposia deluje

Zdravilo Zeposia pomaga varovati pred napadi na živce, tako da prepreči limfocitom, da bi dosegli možgane in hrbtenjačo, kjer bi lahko povzročili vnetje in poškodovali zaščitno oblogo živcev.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Zeposia

Ne jemljite zdravila Zeposia:

- če ste alergični na ozanimod ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če vam je zdravstveni delavec povedal, da imate hudo oslabljen imunski sistem;
- če ste v zadnjih 6 mesecih imeli srčni infarkt, angino, možgansko kap ali mini možgansko kap – prehodni ishemični napad (Transient Ischemic Attack – TIA) ali nekatere vrste hudega popuščanja srca;
- če imate določene vrste nerednih ali nenormalnih srčnih utripov (aritmija) – zdravnik vam bo pred začetkom zdravljenja pregledal srce;
- če imate hudo okužbo, npr. hepatitis ali tuberkulozo;
- če imate raka;
- če imate hude težave z jetri;
- če ste noseči ali ste ženska v rodni dobi in ne uporabljate zanesljive kontracepcije.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Zeposia se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate upočasnjeno utripanje srca ali jemljete ali ste pred kratkim jemali zdravila, ki upočasnjujejo utripanje srca (na primer antagonist adrenergičnih receptorjev beta ali zaviralce kalcijevih kanalčkov);
- imate nezdravljene hude težave z dihanjem, ko spite (huda oblika apnee v spanju);
- imate težave z jetri;
- imate okužbo;
- imate nizko raven vrste belih krvničk – imenujejo se limfociti;
- nikoli niste imeli ali niste prepričani, da ste kdaj imeli norice;
- ste bili pred kratkim cepljeni ali načrtujete, da boste cepljeni;
- opazite ali drugi opazijo, da so se vaši simptomi MS poslabšali, ali pa opazite nove ali neznanе simptome. Ti bi lahko bili posledica redke okužbe možganov, ki se imenuje ‘progresivna multifokalna levkoencefalopatija’ (PML);
- ste kadar koli imeli težave z vidom ali druge simptome kopičenja tekočine v osrednjem predelu mrežnice, ki se imenuje rumena pega (makula) (bolezen se imenuje makularni edem);
- imate vnetje oči (uveitis);
- imate sladkorno bolezen (diabetes, ki lahko povzroča težave z očmi);
- imate hudo bolezen pljuč (pljučno fibrozo ali kronično obstruktivno pljučno bolezen).

Preden boste začeli jemati zdravilo Zeposia, vam bo zdravnik pregledal srce z elektrokardiogramom (EKG).

Če imate določene bolezni srca, vas bo zdravnik spremljal vsaj prvih 6 ur po prvem odmerku zdravila.

Ker vam zdravilo Zeposia lahko zviša krvni tlak, vam bo zdravnik morda redno kontroliral krvni tlak.

Medjemanjem zdravila Zeposia (in še največ 3 mesece po tistem, ko ga prenehate jemati), boste lahko bolj dovzetni za okužbe. Vsaka okužba, ki jo že imate, se lahko poslabša. Če se pri vas razvije okužba, se posvetujte z zdravnikom.

Ker zdravilo Zeposia lahko zveča tveganje kožnega raka, morate omejiti izpostavljanje sončni svetlobi in UV (ultravijolični) svetlobi, tako da nosite zaščitna oblačila in se redno mažete s kremo za sončenje (z visokim zaščitnim faktorjem).

Če se med zdravljenjem z zdravilom Zeposia razvije hud glavobol, ste zmedeni, imate napad s krči in izgubite vid, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi so lahko posledica sindroma, ki se imenuje 'sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (posterior reversible encephalopathy syndrome' - PRES).

Ženske v rodni dobi

Če zdravilo Zeposia uporabljate v nosečnosti, lahko poškoduje še nerojenega otroka. Preden se boste začeli zdraviti z zdravilom Zeposia, vam bo zdravnik razložil tveganje za vas in vam naročil, da naredite nosečniški test, da se bo prepričal, da niste noseči. Zdravnik vam bo dal kartico, na kateri je razloženo, zakaj med jemanjem zdravila Zeposia ne smete zanositi. Na njej je razloženo tudi, kaj morate storiti, da med jemanjem zdravila Zeposia ne boste zanosili. Med zdravljenjem in še 3 mesece po končanem zdravljenju morate uporabljati zanesljivo kontracepcijo (glejte poglavje "Nosečnost in dojenje").

Če kaj od naštetega velja za vas, obvestite zdravnika ali farmacevta, preden začnete jemati zdravilo Zeposia.

Poslabšanje MS po prenehanju zdravljenja z zdravilom Zeposia

Nemudoma obvestite zdravnika, če mislite, da se je vaša MS poslabšala, potem ko ste se prenehali zdraviti z zdravilom Zeposia (glejte "Če ste prenehali jemati zdravilo Zeposia" v poglavju 3).

Otroci in mladostniki

Ne dajajte tega zdravila otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, ker tega zdravila pri otrocih in mladostnikih niso raziskovali.

Druga zdravila in zdravilo Zeposia

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Zeposia namreč lahko vpliva na način, kako delujejo nekatera druga zdravila. Tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na način, kako deluje zdravilo Zeposia.

Predn začnete jemati zdravilo Zeposia, še posebej povejte zdravniku ali farmacevtu, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero od naslednjih zdravil:

- zdravila, ki zavirajo ali spreminjajo delovanje vašega imunskega sistema (npr. ciklosporin in eltrombopag), vključno z drugimi zdravili, ki se uporabljajo za zdravljenje MS, na primer alemtuzumab, beta interferon, dimetil fumarat, glatiramer acetat, mitoksantron, natalizumab ali teriflunomid;
- gemfibrozil za znižanje ravni maščob ali holesterola v krvi;
- klopidoarel, zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov;
- rifampicin, antibiotik za zdravljenje tuberkuloze in drugih resnih okužb;
- zdravila, ki se imenujejo zaviralci monoaminoooksidaze, za zdravljenje depresije (npr. fenelzin) ali Parkinsonove bolezni (npr. selegilin);
- zdravila, ki upočasnjujejo utripanje srca (na primer antagonisti adrenergičnih receptorjev beta ali zaviralci kalcijevih kanalčkov);
- nekatere vrste cepiv. Med zdravljenjem in še 3 mesece po njem se izogibajte živim atenuiranim cepivom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Zdravila Zeposia ne smete uporabljati, če ste noseči, če želite zanositi ali če ste ženska, ki lahko

zanosi, pa ne uporabljate zanesljive kontracepcije. Če uporabljate zdravilo Zeposia v času nosečnosti, obstaja tveganje poškodbe nerojenega otroka. Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, vas bo zdravnik obvestil o tveganju, preden se boste začeli zdraviti z zdravilom Zeposia in vam naročil, da naredite nosečniški test, da se bo prepričal, da niste noseči. Med jemanjem zdravila Zeposia, in še vsaj 3 mesece po koncu jemanja, morate uporabljati zanesljivo kontracepcijo. Glede zanesljivih metod kontracepcije se obrnite na svojega zdravnika.

Zdravnik vam bo dal kartico, na kateri bo razloženo, zakaj med jemanjem zdravila Zeposia ne smete zanositi.

Če med jemanjem zdravila Zeposia zanosite, to nemudoma povejte zdravniku. Zdravnik se bo odločil za prekinitev zdravljenja (glejte "*Če ste prenehali jemati zdravilo Zeposia*" v poglavju 3). Poskrbljeno bo za specializirano predporodno spremljanje.

Dojenje

- Med jemanjem zdravila Zeposia ne smete dojiti. Zdravilo Zeposia lahko prehaja v materino mleko, zato obstaja tveganje resnih neželenih učinkov za otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Zeposia nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

3. Kako jemati zdravilo Zeposia

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko jemati

Ko boste prvič začeli jemati zdravilo Zeposia, morate vzeti majhen odmerek in ga postopoma povečevati, da boste zmanjšali morebiten učinek zdravila na znižanje srčnega utripa.

- Prejeli boste 'pakiranje za začetek zdravljenja', ki vam bo pomagalo na ta način začeti zdravljenje. To pakiranje vsebuje:
 - 4 svetlosive kapsule, ki vsebujejo po 0,23 mg ozanimoda. Po eno od teh kapsul vzamete 1. do 4. dan zdravljenja;
 - 3 svetlosive in oranžne kapsule, ki vsebujejo po 0,46 mg ozanimoda. Po eno od teh kapsul vzamete 5., 6. in 7. dan.
- 8. dan in pozneje, ko ste dokončali 'pakiranje za začetek zdravljenja', nadaljujete z 'vzdrževalnim pakiranjem' z oranžnimi kapsulami, od katerih vsaka vsebuje priporočeni odmerek 0,92 mg ozanimoda. Redno zdravljenje boste nadaljevali z eno 0,92-miligramsko kapsulo na dan.

Kako jemati zdravilo Zeposia

- Zdravilo Zeposia je za peroralno uporabo.
- Kapsulo pogoltnite celo.
- Kapsulo lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Zeposia, kot bi smeli

Če ste vzeli več zdravila Zeposia, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom ali nemudoma pojdite v bolnišnico. S seboj vzemite pakiranje tega zdravila in navodilo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Zeposia

- Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Zeposia, ga vzemite, takoj ko se spomnite. Če je odpozabljenega odmerka minil že ves dan, ga izpustite in vzemite naslednji odmerek ob

običajnem času.

- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.
- Če pozabite enega ali več odmerkov v obdobju prvih 14 dni od začetka jemanja zdravila Zeposia, se o tem, kako boste ponovno začeli z zdravljenjem, posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali jemati zdravilo Zeposia

- Ne prenehajte jemati zdravila Zeposia, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.
 - Posvetujte se z zdravnikom o tem, kako boste ponovno začeli z zdravljenjem, če ste prenehali jemati zdravilo Zeposia:
 - za 1 ali več dni v prvih 14. dneh zdravljenja,
 - za več kot 7 zaporednih dni med 15. in 28. dnevom zdravljenja,
 - za več kot 14 zaporednih dni po 28. dnevu zdravljenja.

Ponovno boste morali začeti s 'pakiranjem za začetek zdravljenja'.

Zdravilo Zeposia bo ostalo v telesu do 3 mesece po tistem, ko ga prenehate jemati. Tudi število belih krvničk (limfocitov) utegne biti v tem času zmanjšano in tudi neželeni učinki, ki so opisani v tem navodilu, se lahko še vedno pojavljajo (glejte "*Možni neželeni učinki*" v poglavju 4).

Nemudoma obvestite zdravnika, če mislite, da se je vaša MS poslabšala, potem ko ste se prenehali zdraviti z zdravilom Zeposia.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Takoj obvestite zdravnika ali farmacevta, če opazite katerega od resnih neželenih učinkov, navedenih v nadaljevanju:

- **Pogosti:** lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov
 - upočasnjeno utripanje srca
 - okužba sečil
 - zvišanje krvnega tlaka
- **Občasni:** lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov
 - alergijska reakcija – znaki lahko vključujejo izpuščaj.

Drugi neželeni učinki

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- **Zelo pogosti:** lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov
 - okužbe nosu ali nosnic, nosne votline, ust, žrela (farinksa) ali grla (larinksa), ki jih povzročijo virusi
 - nizke ravni vrste belih krvničk – imenujejo se limfociti
- **Pogosti:** lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov
 - vnetje žrela (faringitis)
 - okužba dihal (znak okužbe pljuč)
 - padec krvnega tlaka
 - zvišane ravni jetrnih encimov pri krvnih testih (znak težav z jetri) ali rumeno obarvanje kože, sluznic ali oči (zlatenica)
 - pljučne motnje, ki lahko povzročijo zasoplost

- **Občasni:** lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov
 - herpes zoster (pasovec)
 - zamegljen vid (makularni edem)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zeposia

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite kako poškodbo ali znake odpiranja ovojnine zdravila.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zeposia

- Učinkovina je ozanimod.
 - *Zeposia 0,23 mg trde kapsule*
Ena trda kapsula vsebuje 0,23 mg ozanimoda (v obliki klorida).
 - *Zeposia 0,46 mg trde kapsule*
Ena trda kapsula vsebuje 0,46 mg ozanimoda (v obliki klorida).
 - *Zeposia 0,92 mg trde kapsule*
Ena trda kapsula vsebuje 0,92 mg ozanimoda (v obliki klorida).
- Druge sestavine zdravila so
 - *Vsebina kapsule:*
mikrokristalna celuloza, silicijev dioksid, koloidni, brezvodni, natrijev karmelozat, premreženi, magnezijev stearat.
 - *Ovoj kapsule:*
 - Ena 0,23 mg kapsula vsebuje želatino, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), črni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).
 - Ena 0,46 mg kapsula vsebuje želatino, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), črni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).
 - Ena 0,92 mg kapsula vsebuje želatino, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).
 - *Tiskarsko črnilo:* črni železov oksid (E172), šelak (E904), propilenglikol (E1520), raztopina amoniaka, koncentrirana (E527), kalijev hidroksid (E525).

Izgled zdravila Zeposia in vsebina pakiranja

- Trdo kapsulo zdravila Zeposia 0,23 mg, veliko 14,3 mm, sestavljata svetlosiva neprozorna pokrovček in telo kapsule s črnim natisom "OZA" na pokrovčku in "0.23 mg" na telesu kapsule.
- Trdo kapsulo zdravila Zeposia 0,46 mg, veliko 14,3 mm, sestavljata oranžen neprozoren pokrovček in svetlosivo neprozorno telo kapsule s črnim natisom "OZA" na pokrovčku in "0.46 mg" na telesu kapsule.
- Trdo kapsulo zdravila Zeposia 0,92 mg, veliko 14,3 mm, sestavljata oranžen neprozoren pokrovček in telo kapsule s črnim natisom "OZA" na pokrovčku in "0.92 mg" na telesu kapsule.

Velikosti pakiranja

- 'Pakiranje za začetek zdravljenja' je zgibanka, ki vsebuje 7 trdih kapsul, 4 trde kapsule po 0,23 mg in 3 trde kapsule po 0,46 mg.
- Vzdrževalno pakiranje vsebuje 28 x 0,92 mg trdih kapsul ali 98 x 0,92 mg trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Nizozemska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne in posodobljene informacije o zdravilu so na voljo, če s pametnim telefonom poskenirate kodo QR na zunanji ovojnini. Te informacije so na voljo tudi na naslednjem naslovu URL:

www.zeposia-eu-pil.com.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.