

**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

#### Multipla skleroza

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

## Ulcerozni kolitis

Zdravilo Zeposia je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom (UK), ki so imeli nezadosten odziv, so se nehali odzivati ali niso prenašali bodisi konvencionalnega zdravljenja bodisi bioloških zdravil.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

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

#### Odmerjanje

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

Potrebna je shema začetnega povečevanja odmerka ozanimoda od 1. do 7. dne, ki jo kaže preglednica 1 v nadaljevanju. Po 7-dnevnem povečevanju odmerka naj bo odmerek 0,92 mg enkrat na dan, z njim naj 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. dnem 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, starih > 55 let, in bolnikih z UK, starih  $\geq$  65 let, je na voljo malo podatkov. Pri bolnikih, starejših od 55 let, ni potrebno prilagajanje odmerjanja. Previdnost je potrebna pri bolnikih z MS, starejših od 55 let, in bolnikih z UK, starejših od 65 let, glede na omejene razpoložljive podatke in možnost povečanega tveganja za neželene učinke pri tej populaciji, posebno pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

##### *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 uporabe 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.

Kapsule se lahko jemljejo s hrano ali brez nje.

### **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 proti izhodiščni 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 je priporočljivo pri bolnikih, pri katerih je/so 6 ur po odmerku:

- SF nižja od 45 utripov na minuto,

- SF najmanjša vrednost po odmerku, kar kaže, da največje zmanjšanje SF morda še ni nastopilo,
- prisotni 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 boleznih, 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 bolnikih, 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, uporabe 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) ravni transaminaz in bilirubina morajo biti na voljo pred uvedbo zdravljenja z ozanimodom. Če ni kliničnih simptomov, je treba ravni 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 približno 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 ali UK) 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, ne-kortikosteroidnimi imunosupresivnimi ali imunomodulatornimi zdravili

V kliničnih študijah MS in UK bolniki, ki so prejeli ozanimod, niso smeli prejemati sočasnih antineoplastičnih, ne-kortikosteroidnih imunosupresivnih (npr. azatioprina in 6-merkaptopurina pri UK) ali imunomodulatornih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje MS in UK. Pričakovati je treba, da bi sočasna uporaba ozanimoda s katerokoli od teh terapij zvečala tveganje za imunosupresijo, zato se ji je treba izogibati.

V kliničnih študijah UK je bila sočasna uporaba kortikosteroidov dovoljena in kaže, da ni vplivala na varnost ali učinkovitost ozanimoda, vendar je dolgoročnih podatkov o sočasni uporabi ozanimoda in kortikosteroidov še vedno malo. 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. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z modulatorji receptorjev za S1P, vključno z ozanimodom, in drugimi zdravili za zdravljenje MS in UK, so poročali o PML. Infekcijo z JCV, ki povzroča PML, 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 osebne spremembe. Zdravniki morajo biti pozorni na klinične simptome in rezultate magnetno-rezonančnega 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.

### Maligni tumorji kože

Polovico malignih tumorjev, o katerih so poročali pri ozanimodu v kontroliranih študijah 3. faze MS, 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  $\beta$ -1a (0,1 %, 1 bolnik).

Pri bolnikih, zdravljenih z ozanimodom v kontroliranih kliničnih študijah UK, je imel en bolnik (0,2 %) skvamoznocelični karcinom kože v uvajalnem obdobju, en bolnik (0,4 %) pa je imel bazalnocelični karcinom v vzdrževalnem obdobju. Pri bolnikih, ki so prejeli placebo, primerov ni bilo.

Ker obstaja možno tveganje malignih kožnih tumorjev, je treba bolnike, zdravljene 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 MS 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 kontroliranih kliničnih študijah MS in UK so pogosteje poročali o hipertenziji pri bolnikih, zdravljenih z ozanimodom, kot pri bolnikih, zdravljenih z IFN  $\beta$ -1a i.m. (MS) ali placebom (UK), in pri bolnikih, ki so sočasno prejeli ozanimod in SSRI-je ali SNRI-je (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem z ozanimodom je treba redno spremljati krvni tlak.

### Respiratorni učinki

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

### Sočasna zdravila

Sočasna uporaba inhibitorjev monoaminooksidaze (MAO) ali spodbujevalca CYP2C8 (rifampicina) 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') MS 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.

#### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

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

Sočasna uporaba ozanimoda s ciklosporinom, ki je močan zaviralec BCRP, ni vplivala na izpostavljenost ozanimodu in njegovima pomembnejšima aktivnima presnovkoma (CC112273 in CC1084037).

#### 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 0,46 mg ozanimoda je zvečala izpostavljenost (AUC) poglavitnim aktivnim presnovkom za približno 47 % do 69 %. Pri sočasni uporabi ozanimoda z močnimi zaviralci CYP2C8 (npr. gemfibrozilom, klopido-grelom) je potrebna previdnost.

#### Vpliv spodbujevalcev CYP2C8 na ozanimod

Sočasna uporaba rifampicina (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. rifampicina) 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 zaviralci MAO-B zmanjša izpostavljenost poglavitnim aktivnim presnovkom in lahko povzroči zmanjšan klinični odziv. Sočasne uporabe zaviralcev MAO (npr. selegilina, fenzilina) 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 povzročil 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 cepiv 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 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 (> 5 %) v kontroliranih obdobjih kliničnih študij MS in UK pri odraslih, so nazofaringitis, zvišana alanin-aminotransferaza (ALT) in zvišana gama-glutamilttransferaza (GGT).

Neželeni učinki, ki so najpogosteje povzročili prenehanje jemanja zdravila, so bili povezani z zvišanji jetrnih encimov (1,1 %) v kliničnih študijah MS. Zvišanja jetrnih encimov, ki so povzročila prenehanje jemanja zdravila, so v kontroliranih kliničnih študijah UK nastopila pri 0,4 % bolnikov. Celotni varnostni profil je bil pri bolnikih z multiplo sklerozo in ulceroznim kolitisom podoben.

##### Seznam neželenih učinkov

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 v kliničnih študijah MS in UK**

SOC	Pogostnost	Neželeni učinek
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	zelo pogosti	nazofaringitis
	pogosti	faringitis, virusna infekcija dihal, okužbe sečil*, herpes zoster, herpes simpleks
	redki	progresivna multifokalna levkoencefalopatija
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	zelo pogosti	limfopenija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	občasni	preobčutljivost (vključno z izpuščajem in urtikarijo*)
<b>Bolezni živčevja</b>	pogosti	glavobol
<b>Očesne bolezni</b>	občasni	makularni edem**
<b>Srčne bolezni</b>	pogosti	bradikardija*
<b>Žilne bolezni</b>	pogosti	hipertenzija*†, ortostatska hipotenzija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	pogosti	periferni edem
<b>Preiskave</b>	pogosti	zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana gama-glutamilttransferaza, 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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. Ozanimod so prenehali dajati pri potrjenem zvišanju, ki je preseгло 5-kratno ULN. V celoti gledano so prekinili zdravljenje zaradi zvišanj jetrnih encimov pri 1,1 % bolnikov z MS, ki so prejeli ozanimod v odmerku 0,92 mg in pri 0,8 % bolnikov, ki so prejeli IFN beta-1a i.m.

V kliničnih študijah UK v obdobju uvajanja se je ALT zvišala na vsaj 5-kratno ULN pri 0,9 % bolnikov, zdravljenih z ozanimodom v odmerku 0,92 mg, in pri 0,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo, v obdobju vzdrževalnega zdravljenja pa je zvišanje nastopilo pri 0,9 % bolnikov zdravljenih z ozanimodom in pri nobenem bolniku, ki je prejel placebo. V obdobju uvajanja se je ALT zvišala na vsaj 3-kratno ULN pri 2,6 % bolnikov z UK, zdravljenih z ozanimodom v odmerku 0,92 mg, in pri 0,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo, v obdobju vzdrževalnega zdravljenja pa je zvišanje nastopilo pri 2,3 % bolnikov zdravljenih z ozanimodom in pri nobenem bolniku, ki je prejel placebo. V kontroliranih in nekontroliranih kliničnih študijah UK je večina (96 %) bolnikov z ALT, višjo od 3-kratne ULN, nadaljevala zdravljenje z ozanimodom, vrednosti pa so se vrstile na manj kot 3-kratno ULN v približno 2 do 4 tednih.

V celoti gledano je zaradi zvišanja jetrnih encimov zdravljenje prekinilo 0,4 % bolnikov, zdravljenih z ozanimodom v odmerku 0,92 mg, in nobeden od bolnikov, ki so v kontroliranih kliničnih študijah UK prejeli placebo.

### *Bradikardija*

Po začetnem odmerku ozanimoda 0,23 mg je prišlo do največjega povprečnega znižanja SF sede/leže od izhodišča v 5. uri prvega dne (zmanjšanje za 1,2 utripa na minuto v kliničnih študijah MS in 0,7 utripa na minuto v kliničnih študijah UK), v 6. uri se je SF vrnila proti izhodišču. 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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.

V kliničnih študijah UK so med obdobjem uvajanja poročali o bradikardiji na dan začetka zdravljenja (dan 1) pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z ozanimodom, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo. Po dnevu 1 so o bradikardiji poročali pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z ozanimodom. Med obdobjem vzdrževalnega zdravljenja o bradikardiji niso poročali.

### *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  $\beta$ -1a i.m., diastolični tlak pa približno za 1 mm Hg nad tistega pri IFN  $\beta$ -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  $\beta$ -1a i.m.

V kliničnih študijah UK se je v obdobju uvajanja pri bolnikih, zdravljenih z ozanimodom, sistolični tlak povprečno zvišal za 1,4 mmHg bolj kot pri placebo (3,7 proti 2,3 mm Hg), diastolični tlak pa za 1,7 mm Hg bolj kot pri placebo (2,3 proti 0,6 mm Hg). V obdobju vzdrževalnega zdravljenja se je pri bolnikih, zdravljenih z ozanimodom, sistolični tlak povprečno zvišal za 3,6 mm Hg bolj kot pri placebo (5,1 proti 1,5 mm Hg), diastolični tlak pa za 1,4 mm Hg bolj kot pri placebo (2,2 proti 0,8 mm Hg).

O hipertenziji kot neželenem učinku so v obdobju uvajanja poročali pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih z ozanimodom v odmerku 0,92 mg, in pri nobenem od bolnikov, ki so prejeli placebo. V obdobju vzdrževalnega zdravljenja so poročali o hipertenziji pri 2,2 % bolnikov v obeh skupinah. O hipertenzivni krizi so poročali pri dveh bolnikih, ki sta prejela ozanimod in ki sta okrevala brez prekinitve zdravljenja, in pri enem bolniku, ki je prejel placebo.

#### *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, v kontroliranih kliničnih študijah UK pa pri 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  $\beta$ -1a i.m. Skupna pogostnost resnih okužb je bila v kliničnih študijah MS pri ozanimodu (1 %) in IFN  $\beta$ -1a i.m. (0,8 %) podobna.

V kliničnih študijah UK sta bili v obdobju uvajanja skupna pogostnost okužb in pogostnost resnih okužb pri bolnikih, zdravljenih z ozanimodom ali placebo, podobni (9,9 % proti 10,7 % oziroma 0,8 % proti 0,4 %). V obdobju vzdrževalnega zdravljenja je bila skupna pogostnost okužb pri bolnikih, zdravljenih z ozanimodom, večja kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (23 % proti 12 %), pogostnost resnih okužb pa je bila podobna (0,9 % proti 1,8 %).

Ozanimod je zvečal tveganje za okužbe s herpesom, okužbe zgornjih dihal in okužbe sečil.

#### *Okužbe s herpesom*

V kliničnih študijah MS so poročali o herpesu zostru kot neželenem učinku pri 0,6 % bolnikov, zdravljenih z ozanimodom v odmerku 0,92 mg, in pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z IFN  $\beta$ -1a i.m.

V kliničnih študijah UK so poročali o herpesu zostru pri 0,4 % bolnikov, zdravljenih z ozanimodom v odmerku 0,92 mg, in pri nobenem od bolnikov, ki so v uvajalnem obdobju prejeli placebo. V obdobju vzdrževalnega zdravljenja so o herpesu zostru poročali pri 2,2 % bolnikov, zdravljenih z ozanimodom v odmerku 0,92 mg, in pri 0,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Noben primer ni bil resen ali diseminiran.

#### *Respiratorni sistem*

Pri zdravljenju z ozanimodom so ugotavljali manjše od odmerka odvisno zmanjšanje forsiranega ekspiracijskega volumna v prvi 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 0,92 mg -0,07 l oziroma -0,1 l (-0,05 l in -0,065 l), z manjšimi spremembami od izhodišča v skupini z IFN  $\beta$ -1a (FEV1: -0,01 l in -0,04 l, FVC: 0,00 l in -0,02 l).

Podobno kot v kliničnih študijah MS so v obdobju uvajanja v kliničnih študijah UK ugotavljali manjše povprečno zmanjšanje rezultatov testov funkcije pljuč pri ozanimodu v primerjavi s placebo (FEV1 in FVC). V obdobju vzdrževalnega zdravljenja pri dolgotrajnem zdravljenju z ozanimodom ni bilo nadaljnjih zmanjšanj. Te majhne spremembe rezultatov testov funkcije pljuč so bile pri bolnikih, ki so jih spet randomizirali na placebo, reverzibilne.

## 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 močan modulator receptorjev za sfingozin 1-fosfat (S1P), ki se z veliko afiniteto veže na receptorje za sfingozin 1-fosfat 1 in 5. Ozanimod deluje minimalno ali sploh ne deluje na S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub> in S1P<sub>4</sub>. *In vitro* so ozanimod in njegovi pomembnejši aktivni presnovki pokazali podobno aktivnost in selektivnost za S1P<sub>1</sub> in S1P<sub>5</sub>. Mehanizem, s katerim ozanimod povzroča terapevtske učinke pri MS in UK, je neznan, vendar lahko vključuje zmanjšanje prehoda limfocitov v centralno živčevje (CŽ) in črevo.

Zmanjšanje limfocitov v perifernem krvnem obtoku, ki ga povzroči ozanimod, ima diferencialne učinke na podskupine levkocitov, bolj se zmanjšajo celice, ki so vpletene v adaptacijski imunski odziv. Ozanimod minimalno vpliva na celice, ki so vpletene v prirojeni imunski odziv, ki prispevajo k imunskemu nadzoru.

Ozanimod se pri ljudeh obsežno presnavlja, tako da nastaja več aktivnih presnovkov, ki krožijo s krvjo, vključno z dvema pomembnejšima presnovkoma (glejte poglavje 5.2). Pri ljudeh približno 94 % izpostavljenosti skupnim učinkovinam 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*

V aktivno kontroliranih kliničnih študijah MS in s placebom kontroliranih kliničnih študijah UK 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 v odmerku 0,92 mg je bil mediani čas do vrnitve limfocitov v periferni krvi v normalne meje približno 30 dni, približno 80 % do 90 % bolnikov je doseglo normalne vrednosti znotraj 3 mesecev (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

##### *Zmanjšanje fekalnega kalprotektina (FCP)*

Pri bolnikih z UK je zdravljenje z ozanimodom v obdobju uvajanja povzročilo zmanjšanje vnetnega markerja, fekalnega kalprotektina, kar je nato trajalo celotno obdobje vzdrževalnega zdravljenja.

##### *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  $S1P_1$  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  $S1P_1$  shema povečevanja odmerka ozanimoda, najprej 0,23 mg, nato 0,46 mg in končno 0,92 mg, zaporedno desenzitizira kanalčke 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 enosmernega 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

##### *Multipla skleroza*

Ozanimod so ocenjevali v dveh randomiziranih, dvojno slepih, aktivno kontroliranih kliničnih preskušanjih z dvojnim 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 vključeni 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  $\beta$ -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 v odmerku 0,92 mg (n = 447), ozanimoda v odmerku 0,46 mg (n = 451) ali IFN  $\beta$ -1a i.m. (n = 448); 94 % zdravljenih z ozanimodom v odmerku 0,92 mg, 94 % zdravljenih z ozanimodom v odmerku 0,46 mg in 92 % bolnikov, zdravljenih z IFN  $\beta$ -1a i.m., je dokončalo študijo. V študiji RADIANCE je bilo 1313 bolnikov randomiziranih na prejemanje ozanimoda v odmerku 0,92 mg (n = 433), ozanimoda v odmerku 0,46 mg (n = 439) ali IFN  $\beta$ -1a i.m. (n = 441); 90 % bolnikov, zdravljenih z ozanimodom v odmerku 0,92 mg, 85 % bolnikov, zdravljenih z ozanimodom v odmerku 0,46 mg in 85 % bolnikov, zdravljenih z IFN  $\beta$ -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-rezonančnega slikanja (MRI) pri bolnikih iz 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) %
<b>Klinični cilji opazovanja</b>				
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) <sup>1</sup>	66 %	76 % (p = 0,0012) <sup>1</sup>	64 %
Delež bolnikov s potrjenim 3-mesečnim napredovanjem invalidnosti (Confirmed Disability Progression - CDP) <sup>†2</sup> 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 <sup>†2#</sup> Razmerje tveganja (95-% IZ)	5,8 % ozanimod proti 4,0 % IFN β-1a i.m. 1,413 (0,922; 2,165)			
<b>Cilji opazovanja pri MRI</b>				
Povprečno število novih ali rastočih T2 hiperintenzivnih lezij MRI <sup>3</sup>	1,465	2,836	1,835	3,183
Relativno zmanjšanje	48 % (p < 0,0001)		42 % (p < 0,0001)	
Povprečno število T1 Gde lezij <sup>4</sup>	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.

<sup>†</sup>Napredovanje invalidnosti je definirano kot zvečanje EDSS za 1 točko, potrjeno 3 mesece ali 6 mesecev pozneje.

<sup>#</sup>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).

<sup>1</sup> Test log rank.

<sup>2</sup> Prospektivno načrtovana združena analiza študij 1 in 2.

<sup>3</sup> Več kot 12 mesecev v študiji 1 in več kot 24 mesecev v študiji 2.

<sup>4</sup> Po 12 mesecih v študiji 1 in po 24 mesecih v študiji 2.

V študijah SUNBEAM in RADIANCE je zdravljenje z ozanimodom v odmerku 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 v odmerku 0,92 mg in zdravljeni v obdobju do 3 let, je bil po drugem letu zdravljenja (popravljeni) ARR 0,124.

#### *Ulcerozni kolitis*

Učinkovitost in varnost ozanimoda so ocenjevali v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih kliničnih študijah, kontroliranih s placebom [TRUENORTH-I (obdobje uvajanja) in TRUENORTH-M (obdobje vzdrževalnega zdravljenja)] pri odraslih bolnikih, mlajših od 75 let, z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom. V študijo TRUENORTH-I so bili vključeni bolniki, ki so bili randomizirani v razmerju 2:1 na ozanimod v odmerku 0,92 mg ali placebo. Desettedenskemu obdobju uvajanja (TRUENORTH-I) je sledilo 42-tedensko randomizirano odtegnitveno vzdrževalno obdobje (TRUENORTH-M), tako da je celotno zdravljenje trajalo 52 tednov. Ozanimod so dajali kot monoterapijo (tj. brez sočasne uporabe bioloških in ne-kortikosteroidnih imunosupresivnih zdravil) za UK.

V študijo so bili vključeni bolniki z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom, ki so ga opredelili v izhodišču (teden 0) kot rezultat Mayo 6 do 12, vključno z endoskopsko podlestvico Mayo  $\geq 2$ .

#### *TRUENORTH-I (uvajalna študija)*

V študiji TRUENORTH-I so bolnike randomizirali bodisi na ozanimod v odmerku 0,92 mg peroralno enkrat na dan ( $n = 429$ ) ali placebo ( $n = 216$ ), začeni s titriranjem odmerka (glejte poglavje 4.2). Bolniki so sočasno prejeli aminosalicilate (npr. mesalazin 71 %; sulfasalazin 13 %) in/ali peroralne kortikosteroide (33 %) v stabilnem odmerku pred in med obdobjem uvajanja.

30 % bolnikov je imelo nezadosten odziv, izgubo odziva ali niso prenašali zaviralcev TNF. Od teh bolnikov, ki so se predhodno zdravili z biološkimi zdravili, je 63 % prejelo vsaj dve ali več bioloških zdravil, vključno z zaviralci TNF; 36 % se sploh nikoli ni odzvalo na vsaj en zaviralec TNF; 65 % je izgubilo odziv na zaviralec TNF; 47 % je prejelo zaviralce receptorjev za integrin (npr. vedolizumab). 41 % bolnikov se ni odzvalo in/ali ni prenašalo imunomodulatorjev. V izhodišču so bolniki imeli mediani rezultat Mayo 9, od tega je imelo 65 % bolnikov rezultat manjši ali enak 9, 35 % pa večjega od 9.

Primarni cilj je bila klinična remisija v 10. tednu, ključni sekundarni cilji v 10. tednu pa so bili klinični odziv, endoskopsko izboljšanje in celjenje sluznice.

Značilno večji delež bolnikov, zdravljenih z ozanimodom, je v 10. tednu dosegel klinično remisijo, klinični odziv, endoskopsko izboljšanje in celjenje sluznice v primerjavi s placebom, kot kaže preglednica 4.



**Preglednica 4: Delež bolnikov, ki so izpolnjevali cilje učinkovitosti v obdobju uvajanja v študiji TRUENORTH-I (v 10. tednu)**

	Ozanimod 0,92 mg (N = 429) <sup>f</sup>		Placebo (N = 216) <sup>f</sup>		Razlika zaradi zdravljenja % <sup>a</sup> (95-% IZ)
	n	%	n	%	
<b>Klinična remisija<sup>b</sup></b>	<b>79</b>	<b>18 %</b>	<b>13</b>	<b>6 %</b>	<b>12 % (7,5; 17,2)<sup>f</sup></b>
brez predhodne izpostavljenosti zaviralcem TNF	66/299	22 %	10/151	7 %	
predhodna izpostavljenost zaviralcem TNF	13/130	10 %	3/65	5 %	
<b>Klinični odziv<sup>c</sup></b>	<b>205</b>	<b>48 %</b>	<b>56</b>	<b>26 %</b>	<b>22 % (14,4; 29,3)<sup>f</sup></b>
brez predhodne izpostavljenosti zaviralcem TNF	157/299	53 %	44/151	29 %	
predhodna izpostavljenost zaviralcem TNF	48/130	37 %	12/65	19 %	
<b>Endoskopsko izboljšanje<sup>d</sup></b>	<b>117</b>	<b>27 %</b>	<b>25</b>	<b>12 %</b>	<b>16 % (9,7; 21,7)<sup>f</sup></b>
brez predhodne izpostavljenosti zaviralcem TNF	97/299	32 %	18/151	12 %	
predhodna izpostavljenost zaviralcem TNF	20/130	15 %	7/65	11 %	
<b>Celjenje sluznice<sup>e</sup></b>	<b>54</b>	<b>13 %</b>	<b>8</b>	<b>4 %</b>	<b>9 % (4,9; 12,9)<sup>g</sup></b>
brez predhodne izpostavljenosti zaviralcem TNF	47/299	16 %	6/151	4 %	
predhodna izpostavljenost zaviralcem TNF	7/130	5 %	2/65	3 %	

IZ = interval zaupanja; TNF = faktor tumorske nekroze.

<sup>a</sup> Razlika zaradi zdravljenja (popravljena za stratifikacijska dejavnika predhodne izpostavljenosti zaviralcem TNF in uporabe kortikosteroidov v izhodišču).

<sup>b</sup> Klinična remisija je opredeljena kot: RBS = 0, SFS ≤ 1 (in zmanjšanje za ≥ 1 točko od izhodiščne SFS), in podrezultat endoskopije ≤ 1 brez krhkosti.

<sup>c</sup> Klinični odziv je opredeljen kot zmanjšanje od izhodišča v lestvici Mayo z 9 točkami za ≥ 2 točki in ≥ 35 %, in zmanjšanje RBS od izhodišča za ≥ 1 točko ali absolutna RBS ≤ 1 točka.

<sup>d</sup> Endoskopsko izboljšanje je opredeljeno kot endoskopski rezultat Mayo ≤ 1 brez krhkosti.

<sup>e</sup> Celjenje sluznice je opredeljeno z endoskopskim rezultatom Mayo ≤ 1 točka brez krhkosti s sočasno histološko remisijo (rezultat po Geboesu < 2,0, ki pomeni odsotnost nevtrofilcev v epitelijskih kriptah ali lamini propriji, odsotnost zvečanja eozinofilcev in odsotnost destrukcije kript, erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva).

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

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

*Podrezultata rektalnih krvavitev (RBS – rectal bleeding subscores) in pogostnosti iztrebljanja (SFS – stool frequency subscores)*

Zmanjšanje podrezultatov rektalnih krvavitev in pogostnosti iztrebljanja so pri bolnikih, zdravljenih z ozanimodom, ugotovili že v 2. tednu (tj. 1 teden po dokončanju zahtevanega 7-dnevnega titriranja odmerka). Nominalno značilno večji delež bolnikov je dosegel simptomatsko remisijo, ki je opredeljena kot RBS = 0 in SFS ≤ 1 in zmanjšanje od izhodišča ≥ 1, z ozanimodom v odmerku 0,92 mg kot s placebom v 5. tednu (27 % proti 15 %) in v 10. tednu uvajalnega obdobja (37,5 % proti 18,5 %).

Bolniki, ki so imeli zmanjšanje SFS in/ali RBS od izhodišča za najmanj 1 točko, niso pa v 10. tednu klinične študije TRUENORTH-I dosegli kliničnega odziva ali klinične remisije, so imeli zvečano

pogostnost simptomatske remisije po dodatnih 5 tednih zdravljenja z ozanimodom, 21 % (26/126). Pogostnost simptomatske remisije pri teh bolnikih je še naprej naraščala do konca dodatnih 46 tednov zdravljenja, 50 % (41/82).

#### TRUENORTH-M (vzdrževalna študija)

Za randomizacijo na zdravljenje v vzdrževalni študiji (TRUENORTH-M) so morali bolniki prejemati ozanimod v odmerku 0,92 mg in imeti klinični odziv v 10. tednu uvajalnega obdobja. Bolniki so lahko prihajali bodisi iz študije TRUENORTH-I ali iz skupine, ki je odprto prejemala ozanimod v odmerku 0,92 mg. Bolnike so (ponovno) randomizirali na dvojno slep način (1:1) na prejetje bodisi ozanimoda v odmerku 0,92 mg (n = 230) ali placebo (n = 227) 42 tednov. Skupno trajanje študije je bilo 52 tednov, kar je vključevalo tako uvajalno kot vzdrževalno obdobje. Učinkovitost so ocenili v 52. tednu. Sočasno prejeti aminosalicilati so morali ostati stalni do 52. tedna. Bolniki, ki so sočasno prejemali kortikosteroide, so morali po vstopu v vzdrževalno obdobje postopoma zmanjševati odmere.

Ob vstopu v študijo je bilo 35 % bolnikov v klinični remisiji, 29 % jih je prejemalo kortikosteroide, 31 % bolnikov pa se je predhodno zdravilo z zaviralci TNF.

Kot kaže preglednica 5, je bil primarni cilj delež bolnikov v klinični remisiji v 52. tednu. Ključni sekundarni cilji v 52. tednu so bili delež bolnikov s kliničnim odzivom, endoskopsko izboljšanje, ohranjena klinična remisija v 52. tednu v podskupini bolnikov, ki so bili v 10. tednu v remisiji, klinična remisija brez kortikosteroidov, celjenje sluznice in trajna klinična remisija.

**Preglednica 5: Delež bolnikov, ki so izpolnjevali cilje učinkovitosti v vzdrževalnem obdobju v študiji TRUENORTH-M (v 52. tednu)**

	Ozanimod 0,92 mg (N = 230)		Placebo (N = 227)		Razlika zaradi zdravljenja % <sup>a</sup> (95-% IZ)
	n	%	n	%	
<b>Klinična remisija<sup>b</sup></b>	<b>85</b>	<b>37 %</b>	<b>42</b>	<b>19 %</b>	<b>19 % (10,8; 26,4)<sup>i</sup></b>
brez predhodne izpostavljenosti zaviralcem TNF	63/154	41 %	35/158	22 %	
predhodna izpostavljenost zaviralcem TNF	22/76	29 %	7/69	10 %	
<b>Klinični odziv<sup>c</sup></b>	<b>138</b>	<b>60 %</b>	<b>93</b>	<b>41 %</b>	<b>19 % (10,4; 28,0)<sup>i</sup></b>
brez predhodne izpostavljenosti zaviralcem TNF	96/154	62 %	76/158	48 %	
predhodna izpostavljenost zaviralcem TNF	42/76	55 %	17/69	25 %	
<b>Endoskopsko izboljšanje<sup>d</sup></b>	<b>105</b>	<b>46 %</b>	<b>60</b>	<b>26 %</b>	<b>19 % (11,0; 27,7)<sup>j</sup></b>
brez predhodne izpostavljenosti zaviralcem TNF	77/154	50 %	48/158	30 %	
predhodna izpostavljenost zaviralcem TNF	28/76	37 %	12/69	17 %	
<b>Vzdrževanje klinične remisije v 52 tednu v podskupini bolnikov v remisiji v 10 tednu<sup>e</sup></b>	<b>41/79</b>	<b>52 %</b>	<b>22/75</b>	<b>29 %</b>	<b>24 % (9,1; 38,6)<sup>k</sup></b>
brez predhodne izpostavljenosti zaviralcem TNF	37/64	58 %	19/58	33 %	
predhodna izpostavljenost zaviralcem TNF	4/15	27 %	3/17	18 %	

	Ozanimod 0,92 mg (N = 230)		Placebo (N = 227)		Razlika zaradi zdravljenja % <sup>a</sup> (95-% IZ)
	n	%	n	%	
<b>Klinična remisija brez kortikosteroidov<sup>f</sup></b>	<b>73</b>	<b>32 %</b>	<b>38</b>	<b>17 %</b>	<b>15 % (7,8; 22,6)<sup>j</sup></b>
brez predhodne izpostavljenosti zaviralcem TNF	55/154	36 %	31/158	20 %	
predhodna izpostavljenost zaviralcem TNF	18/76	24 %	7/69	10 %	
<b>Celjenje sluznice<sup>g</sup></b>	<b>68</b>	<b>30 %</b>	<b>32</b>	<b>14 %</b>	<b>16 % (8,2; 22,9)<sup>j</sup></b>
brez predhodne izpostavljenosti zaviralcem TNF	51/154	33 %	28/158	18 %	
predhodna izpostavljenost zaviralcem TNF	17/76	22 %	4/69	6 %	
<b>Trajna klinična remisija<sup>h</sup></b>	<b>41</b>	<b>18 %</b>	<b>22</b>	<b>10 %</b>	<b>8 % (2,8; 13,6)<sup>l</sup></b>
brez predhodne izpostavljenosti zaviralcem TNF	37/154	24 %	19/158	12 %	
predhodna izpostavljenost zaviralcem TNF	4/76	5 %	3/69	4 %	

IZ = interval zaupanja; TNF = faktor tumorske nekroze.

<sup>a</sup> Razlika zaradi zdravljenja (popravljenost za stratifikacijska dejavnika predhodne izpostavljenosti zaviralcem TNF in sočasne uporabe kortikosteroidov v 10. tednu).

<sup>b</sup> Klinična remisija je opredeljena kot: RBS = 0 in SFS ≤ 1 (in zmanjšanje za ≥ 1 točko od izhodiščne SFS), in podrezultat endoskopije ≤ 1 brez krhkosti.

<sup>c</sup> Klinični odziv je opredeljen kot zmanjšanje od izhodišča v lestvici Mayo z 9 točkami za ≥ 2 točki in ≥ 35 %, in zmanjšanje od izhodišča v RBS za ≥ 1 točko ali absolutna RBS ≤ 1 točka.

<sup>d</sup> Endoskopsko izboljšanje je opredeljeno kot: endoskopski rezultat Mayo ≤ 1 brez krhkosti.

<sup>e</sup> Vzdrževanje remisije opredeljeno kot klinična remisija v 52. tednu v podskupini bolnikov v klinični remisiji v 10. tednu.

<sup>f</sup> Remisija brez kortikosteroidov je opredeljena kot klinična remisija v 52. tednu, medtem ko bolnik ≥ 12 tednov ne jemlje kortikosteroidov.

<sup>g</sup> Celjenje sluznice je opredeljeno kot endoskopski rezultat Mayo ≤ 1 brez krhkosti in histološka remisija (rezultat po Geboesu < 2,0, ki pomeni odsotnost nevtrofilcev v epiteljskih kriptah ali lamini propriji, odsotnost zvečanja eozinofilcev in odsotnost destrukcije kript, erozij, ulceracij ali granulacijskega tkiva).

<sup>h</sup> Trajna klinična remisija je opredeljena kot klinična remisija v 10. tednu in v 52. tednu pri vseh preiskovancih, ki so vstopili v vzdrževalno obdobje.

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

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

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

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

### Celjenje sluznice brez steroidov in simptomatska remisija (z 2 sestavinama) brez steroidov

Značilno večji delež bolnikov, stalno zdravljenih z ozanimodom v odmerku 0,92 mg, v primerjavi s tistimi, ki so jih ponovno randomizirali na placebo, je v 52. tednu dosegel simptomatsko remisijo (najmanj 12 tednov) brez kortikosteroidov (42,2 % ozanimod proti 30,4 % placebo) in endoskopsko izboljšanje (najmanj 12 tednov) brez kortikosteroidov (40,0 % ozanimod proti 23,3 % placebo).

### *Histološka remisija v 10. in 52. tednu*

Histološko remisijo (opredeljeno z rezultatom indeksa po Geboesu < 2,0 točki) so ocenjevali v 10. tednu študije TRUENORTH-I in 52. tednu študije TRUENORTH-M. V 10. tednu je dosegel histološko remisijo značilno večji delež bolnikov, zdravljenih z ozanimodom v odmerku 0,92 mg (18 %), kot bolnikov, ki so prejeli placebo (7 %). V 52. tednu so ugotovili trajanje tega učinka z značilno večjim deležem bolnikov v histološki remisiji pri bolnikih, zdravljenih z ozanimodom v odmerku 0,92 mg (34 %), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (16 %).

### *Dolgoročni podatki*

Bolniki, ki na koncu uvajalnega obdobja niso dosegli kliničnega odziva, ki so v vzdrževalnem obdobju izgubili odziv ali dokončali študijo TRUENORTH, so bili primerni za vključitev v odprto podaljšano študijo (open label extension study - OLE) in so prejeli ozanimod v odmerku 0,92 mg. Med bolniki,

ki so se vključili v OLE, so klinična remisija, klinični odziv, endoskopsko izboljšanje in simptomatska remisija na splošno trajali do konca 142. tedna. V tej podaljšani študiji bolnikov z ulceroznim kolitisom (s povprečnim trajanjem zdravljenja 22 mesecev) niso bila ugotovljena nova varnostna tveganja.

### 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 in UK (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 SIP<sub>1</sub> in SIP<sub>5</sub> 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-kratni priporočeni odmerek). Po večkratnem odmerjanju so približno 94 % celotne izpostavljenosti učinkovinam 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. Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da pri bolnikih s poslabšanjem MS ali UK ni bilo pomembnih razlik v teh farmakokinetičnih parametrih.

### 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), izoformi 3A4 in 1A1 citokroma P450 (CYP) in črevesno mikrofloro in v celotni presnovi ne prevladuje noben posamezen encimski system. 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 monoamino oksidaza 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 $\beta$ - in 11 $\beta$ -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 [ $^{14}\text{C}$ ]-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 ( $\text{AUC}_{\text{last}}$ ) 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 ( $\text{AUC}_{\text{last}}$ ) 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 ( $\text{AUC}_{\text{last}}$ ) 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*

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da je bila izpostavljenost CC112273 v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC) pri bolnikih, starejših od 65 let, približno za 3-4 % večja kot pri bolnikih, starih 45–65 let, in za 27 % večja kot pri odraslih bolnikih, mlajših od 45 let. Pri starejših bolnikih ni pomembnih razlik v farmakokinetiki.

## 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  $\text{S1P}_1$  (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 skupnim učinkovinam 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 odmere 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 S1P<sub>1</sub> 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 S1P<sub>1</sub>. Zato so mogoče hemangiosarkomi, povezani z agonizmom receptorja S1P<sub>1</sub>, 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 skupnim učinkovinam (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 skupnimi učinkovinami, 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 S1P<sub>1</sub>.

Na predporodni in poporodni razvoj dajanje ozanimoda ni vplivalo do 5,6-kratnika sistemske izpostavljenosti skupnim učinkovinam 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  
koloidni, brezvodni silicijev dioksid  
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 zavrzite 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.

Orteliuslaan 1000

3528 BD 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;
- opozorilno kartico 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. do 4. dneva, nato od 5. do 7. dneva zvečajte odmerek na 0,46 mg enkrat na dan. Po 7-dnevnem povečevanju odmerka naj bo odmerek 0,92 mg enkrat na dan, z njim naj se začne 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. dnevu zdravljenja.
- Če je prekinitev 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) 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, če je/so 6 ur po odmerku:
      - 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;
      - prisotni 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 infarktom (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 prisotnostjo 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. 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 varicella 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 po končanem 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 boleznih prenehati zdravljenje z ozanimodom. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, uveitisom ali anamnezo boleznih 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;
- kaj je ulcerozni kolitis;
- 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 obišejo, 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 upočasnjen 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 in/ali psihiatričnih simptomih/znakih (na primer o nenadnem pojavu hudega glavobola, zmedenosti, napadih krčev, napredujoče oslabelosti, okorelosti 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

trda kapsula

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](http://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

trda kapsula

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](http://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/1/20/1442/002 (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**

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

Zdravilo Zeposia je indicirano za naslednji bolezni:

- multipla skleroza,
- ulcerozni kolitis.

#### Multipla skleroza

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

- 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 ostanejo.

Zdravilo Zeposia pomaga varovati pred napadi na živce, tako da prepreči nekaterim belim krvničkam, da bi dosegle možgane in hrbtenjačo, kjer bi lahko povzročile vnetje in poškodovale zaščitno oblogo živcev.



## Ulcerozni kolitis

Zdravilo Zeposia je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom (UK).

- Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen črevesa. Če imate ulcerozni kolitis, vam bodo najprej dali druga zdravila. Če se ne odzovete dovolj dobro nanje ali teh zdravil ne prenašate, vam bodo mogoče dali zdravilo Zeposia, da se bodo ublažili znaki in simptomi vaše bolezni.

Zdravilo Zeposia pomaga blažiti vnetje pri ulceroznem kolitisu, tako da prepreči nekaterim belim krvničkam, da bi dosegle črevesno sluznico.

## **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 oslavljen 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.

Med jemanjem 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.

Če se vam med zdravljenjem z zdravilom Zeposia pojavijo motnje vida, napredujoča oslabelost, okorelost, izguba spomina ali zmedenost ali če imate MS in menite, da se vaši bolezenski simptomi postopoma poslabšujejo, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Ti simptomi so lahko posledica PML, redke okužbe možganov, ki lahko povzroči hudo invalidnost ali smrt.

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 posterioorne reverzibilne encefalopatije (posterior reversible encephalopathy syndrome' - PRES).

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).

### 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);
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje MS, na primer alemtuzumab, beta interferon, dimetil fumarat, glatiramer acetat, mitoksantron, natalizumab ali teriflunomid;
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje ulceroznega kolitisa, na primer azatioprin in 6-merkaptopurin;
- 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 monoaminooksidaze, 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.

## **Zdravilo Zeposia vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **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 priporočen 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.
- **Redki:** lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov
  - okužba možganov, ki se imenuje progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML) (glejte poglavje 2)

### **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)
  - herpes zoster (pasovec)
  - herpes simpleks ali mehurjasti izpuščaji na ustnicah (oralni herpes)
  - glavobol
  - padec krvnega tlaka
  - otekanje gležnjev in nog zaradi zastajanja tekočine (periferni edem)
  - 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
  - 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, koloidni, brezvodni silicijev dioksid, 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),

koncentrirana raztopina amoniaka (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.  
Orteliuslaan 1000  
3528 BD 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](http://www.zeposia-eu-pil.com).

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