

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Zeposia 0,23 mg hårda kapslar

Zeposia 0,46 mg hårda kapslar

Zeposia 0,92 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Zeposia 0,23 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller ozanimodhydroklorid motsvarande 0,23 mg ozanimod.

Zeposia 0,46 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller ozanimodhydroklorid motsvarande 0,46 mg ozanimod.

Zeposia 0,92 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller ozanimodhydroklorid motsvarande 0,92 mg ozanimod.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Zeposia 0,23 mg hårda kapslar

Ljusgrå, opak hård kapsel, 14,3 mm, märkt med "OZA" på överdelen och "0.23 mg" på underdelen med svart bläck.

Zeposia 0,46 mg hårda kapslar

Hård kapsel med ljusgrå opak underdel och orange opak överdel, 14,3 mm, märkt med "OZA" på överdelen och "0.46 mg" på underdelen med svart bläck.

Zeposia 0,92 mg hårda kapslar

Orange, opak hård kapsel, 14,3 mm, märkt med "OZA" på överdelen och "0.92 mg" på underdelen med svart bläck.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Multipel skleros

Zeposia är indicerat för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) med aktiv sjukdom som definieras av kliniska eller bilddiagnostiska fynd.

Ulcerös kolit

Zeposia är indicerat för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit (UC) som haft otillräckligt svar på, inte längre svarar på, eller varit intoleranta mot antingen konventionell behandling eller ett biologiskt läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska inledas under övervakning av läkare med erfarenhet av behandling av multipel skleros (MS) eller ulcerös kolit (UC).

Dosering

Den rekommenderade dosen är 0,92 mg ozanimod en gång dagligen.

Det initiala dosupptrappningsschemat för ozanimod från dag 1 till dag 7 som visas nedan i Tabell 1 ska följas. Efter dosupptrappningen under sju dagar är doseringen 0,92 mg en gång dagligen, med början på dag 8.

Tabell 1: Dosupptrappningsschema

Dag 1–4	0,23 mg en gång dagligen
Dag 5–7	0,46 mg en gång dagligen
Dag 8 och därefter	0,92 mg en gång dagligen

Återinsättning av behandling efter avbrott i behandlingen

Samma upptrappningsschema som beskrivs i Tabell 1 rekommenderas, om behandling avbryts under:

- 1 dag eller mer under de första 14 behandlingsdagarna.
- mer än 7 dagar i följd mellan dag 15 och dag 28 i behandlingen.
- mer än 14 dagar i följd efter dag 28 i behandlingen.

Om behandlingsavbrottet är kortare än ovan ska behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat.

Särskilda populationer

Vuxna över 55 år och äldre patienter

Det finns begränsade data tillgängliga för patienter med skovvis förlöpande MS > 55 år och för patienter med UC \geq 65 år. Ingen dosjustering krävs för patienter över 55 år. Försiktighet ska iaktas hos patienter med MS över 55 år och hos patienter med UC över 65 år, med tanke på den begränsade tillgängliga datan och en ökad risk för biverkningar i denna grupp, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B).

Ozanimod har inte utvärderats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) får därför inte behandlas med ozanimod (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Zeposia hos barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Kapslarna kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Immunbristtillstånd (se avsnitt 4.4).
- Patienter som under de senaste sex månaderna haft hjärtinfarkt, instabil angina, stroke, transitorisk ischemisk attack (TIA), icke kompenserad hjärtsvikt som krävt sjukhusinläggning, eller hjärtsvikt av klass III/IV enligt NYHA (New York Heart Association).
- Patienter med anamnes på eller förekomst av atrioventrikulärt (AV) block av andra graden, typ II, eller AV-block av tredje graden eller sjuk sinusknuta (Sick Sinus Syndrome), såvida patienten inte har en fungerande pacemaker.
- Svåra aktiva infektioner, aktiva kroniska infektioner såsom hepatit och tuberkulos (se avsnitt 4.4).
- Aktiva maligniteter.
- Svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).
- Under graviditet och hos fertila kvinnor som inte använder en effektiv preventivmetod (se avsnitt 4.4 och 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Bradyarytmi

Start av behandling med ozanimod

Före behandlingsstart med ozanimod ska EKG tas på alla patienter, för att bedöma om hjärtabnormiteter föreligger. Hos patienter med vissa underliggande tillstånd rekommenderas övervakning vid första dosen (se nedan).

Insättning av ozanimod kan leda till en övergående minskad hjärtfrekvens (se avsnitt 4.8 och 5.1). För att komma upp i underhållsdosen (0,92 mg) på dag 8, ska därför ett initialt dosupptrappningsschema följas (se avsnitt 4.2).

Efter den initiala dosen av ozanimod på 0,23 mg minskade hjärtfrekvensen vid timme 4, med den största genomsnittliga minskningen vid timme 5 och återgick mot utgångsvärdet vid timme 6. Med fortsatt dosupptrappning sågs ingen kliniskt relevant minskning av hjärtfrekvensen. Hjärtfrekvens under 40 slag per minut observerades inte. Vid behov kan minskningen i hjärtfrekvens inducerad av ozanimod reverseras med parenterala doser av atropin eller isoprenalin.

Försiktighet ska vidtas när ozanimodbehandling påbörjas hos patienter som får samtidig behandling med en betablockerare eller kalciumkanalblockerare (t.ex. diltiazem och verapamil), på grund av risken för additiv hjärtfrekvenssänkande effekt. Behandling med betablockerare och kalciumkanalblockerare kan påbörjas hos patienter som får fasta doser av ozanimod. Samtidig administrering av ozanimod hos patienter som står på betablockerare i kombination med kalciumkanalblockerare har inte studerats (se avsnitt 4.5).

Övervakning i samband med första givna dosen till patienter med vissa befintliga hjärtsjukdomar

På grund av risken för övergående minskning av hjärtfrekvensen vid behandlingsstart, rekommenderas 6 timmars övervakning med avseende på tecken och symtom på symtomatisk bradykardi i samband med att första dosen ozanimod ges till patienter med en vilofrekvens på

<55 slag/minut, andra gradens AV-block (Mobitz typ I) eller en anamnes på hjärtinfarkt eller hjärtsvikt (se avsnitt 4.3).

Patientens puls och blodtryck ska övervakas varje timme under denna 6-timmarsperiod. Det rekommenderas att ett EKG tas före och i slutet av 6-timmarsperioden.

Ytterligare övervakning rekommenderas hos patienter, 6 timmar efter att dosen givits, om:

- hjärtfrekvensen är lägre än 45 slag/minut
- hjärtfrekvensen är lägst efter behandlingsdosen, vilket tyder på att maximal minskning av hjärtfrekvensen eventuellt inte har inträffat än
- det finns tecken på en nydebuterad AV-block av andra graden eller högre vid EKG taget 6 timmar efter dosen
- QTc-intervall ≥ 500 ms

I dessa fall ska lämplig behandling sättas in och observationen ska fortsätta tills symtom/fynd har försvunnit. Om medicinsk behandling krävs ska övervakningen fortsätta under natten och en 6-timmars övervakningsperiod ska upprepas efter den andra dosen med ozanimod.

En kardiolog ska rådfrågas innan behandling med ozanimod påbörjas hos nedanstående patienter, för att fastställa om ozanimod kan sättas in på ett säkert sätt och fastställa lämplig övervakning

- Anamnes på hjärtstillstånd, cerebrovaskulär sjukdom, okontrollerad hypertoni eller svår obehandlad sömnapné, anamnes på recidiverande synkope eller symtomatisk bradykardi.
- Befintlig, signifikant förlängning av QT-intervall (QTc större än 500 ms) eller andra risker för QT-förlängning, och patienter som står på andra läkemedel än betablockerare och kalciumkanalblockerare som kan förstärka bradykardi.
- Patienter som står på antiarytmika klass IA (t.ex. kinidin och disopyramid) eller klass III (t.ex. amiodaron och sotalol), som har förknippats med fall av torsades de pointes hos patienter med bradykardi, har inte undersökts med ozanimod.

Leverfunktion

Förhöjda aminotransferasvärden kan förekomma hos patienter som får ozanimod (se avsnitt 4.8). Nyligen tagna (dvs. inom de senaste sex månaderna) transaminas- och bilirubinvärden ska finnas tillgängliga innan behandling med ozanimod påbörjas. I avsaknad av kliniska symtom ska levertransaminas- och bilirubinnivåer kontrolleras månad 1, 3, 6, 9 och 12 under behandling och därefter periodiskt. Om levertransaminaser överstiger 5 gånger ULN (övre normalgräns) ska mer frekvent övervakning inledas. Om levertransaminaser över 5 gånger ULN bekräftas, ska behandling med ozanimod avbrytas och inte återupptas förrän levertransaminasvärdena har normaliserats. Hos patienter som utvecklar symtom som tyder på nedsatt leverfunktion, såsom oförklarligt illamående, kräkningar, buksmärtor, trötthet, anorexi eller gulsot och/eller mörk urin ska leverenzymerna kontrolleras och om signifikant leverskada bekräftas ska ozanimodbehandlingen avbrytas. Återinsättning av behandlingen beror på om en annan orsak till leverskadan fastställs eller ej, samt nyttan för patienten med återupptagen behandling jämfört med risken för återfall av leverdysfunktion. Patienter med befintlig leversjukdom kan löpa ökad risk för att utveckla förhöjda leverenzymvärden vid behandling med ozanimod (se avsnitt 4.2). Ozanimod har inte studerats hos patienter med svår befintlig leverskada (Child-Pugh klass C) och får inte ges till denna patientgrupp (se avsnitt 4.3).

Immunsuppressiva effekter

Ozanimod har en immunsuppressiv effekt som utsätter patienten för en risk för infektion, inklusive opportunistiska infektioner, och kan öka risken för att utveckla maligniteter, inklusive de i huden. Läkare ska noggrant övervaka patienterna, särskilt de med samtidigt förekommande tillstånd eller kända faktorer, som tidigare immunsuppressiv behandling. Om denna risk misstänks ska utsättning av behandlingen övervägas av läkaren från fall till fall (se avsnitt 4.3).

Infektioner

Ozanimod orsakar en genomsnittlig minskning av antalet perifera lymfocyter i blodet till ungefär 45 % av utgångsvärdet, på grund av det reversibla upptaget av lymfocyter i lymfvävnad. Ozanimod kan därför öka mottagligheten för infektioner (se avsnitt 4.8).

Innan behandling med ozanimod påbörjas bör ett aktuellt (dvs. inom sex månader eller efter utsättning av tidigare MS- eller UC-terapi) fullständigt blodstatus (*Complete Blood Cell Count*, CBC) finnas tillgängligt, inklusive lymfocyträkning.

Bedömningar av CBC rekommenderas också periodiskt under behandlingen. Om ett absolut lymfocytantal $<0,2 \times 10^9/l$ bekräftas, bör behandlingen avbrytas tills lymfocytantalet når $>0,5 \times 10^9/l$, då återinsättning av ozanimod kan övervägas.

Starten av behandling med ozanimod hos patienter med en aktiv infektion bör senareläggas till dess att infektionen har gått över.

Patienter ska instrueras att omedelbart rapportera symtom på infektion till sin läkare. Effektiva diagnostiska och terapeutiska strategier ska tillämpas hos patienter med symtom på infektion under behandlingen. Om en patient utvecklar en allvarlig infektion ska tillfällig utsättning av ozanimod övervägas.

Då elimineringen av ozanimod kan ta upp till tre månader efter utsättning ska övervakning med avseende på infektioner fortsätta under hela denna period.

Tidigare och samtidig behandling med antineoplastiska, icke-kortikosteroida immunsuppressiva eller immunmodulerande läkemedel

I kliniska MS- och UC-studier fick patienter som stod på ozanimod inte samtidig behandling med antineoplastiska, icke-kortikosteroida immunsuppressiva (t.ex. azatioprin och 6-merkaptopurin i UC), eller immunmodulerande läkemedel för behandling av sin MS och UC. Samtidig användning av ozanimod och något av dessa läkemedel förväntas öka risken för immunsuppression och ska undvikas. I kliniska UC-studier var samtidig behandling med kortikosteroider tillåten och verkade inte påverka säkerheten eller effekten av ozanimod. Långtidsdata om samtidig användning av ozanimod och kortikosteroider är emellertid fortfarande begränsad. Vid byte från immunsuppressiva läkemedel till ozanimod måste halveringstiden och verkningsmekanismen beaktas för att undvika additiva immunhämmande effekter, samtidigt som risken för sjukdomsreakivering bör minimeras. Behandling med ozanimod kan vanligen påbörjas omedelbart efter utsättning av interferon (IFN).

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML är en opportunistisk virusinfektion i hjärnan som orsakas av John Cunningham virus (JCV). PML uppkommer vanligtvis hos patienter med nedsatt immunförsvar och kan leda till dödsfall eller till svår funktionsnedsättning. PML har rapporterats hos patienter som behandlats med S1P-receptormodulatorer, inklusive ozanimod, och andra läkemedel mot MS och UC. JCV-infektion som leder till PML har förknippats med vissa riskfaktorer (t.ex. polyterapi med immunsuppressiva läkemedel, patienter med starkt nedsatt immunförsvar). Typiska symtom som förknippas med PML är skiftande, förvärras över dagar till veckor och inkluderar progressiv svaghet i ena sidan av kroppen eller klumpighet i extremiteter, synstörningar och förändringar av tankeverksamhet, minne och orientering, vilket leder till förvirring och personlighetsförändringar.

Läkaren ska vara uppmärksam på kliniska symtom eller fynd vid MR som tyder på PML. MR-fynd kan visa sig före kliniska tecken och symtom. Om PML misstänks ska behandling med ozanimod skjutas upp tills PML har uteslutits. Om PML bekräftas ska behandling med ozanimod sättas ut.

Vaccinationer

Inga kliniska data finns tillgängliga avseende effekt och säkerhet av vaccinationer hos patienter som tar ozanimod. Användning av levande, försvagade vacciner ska undvikas under och upp till tre månader efter behandling med ozanimod.

Om immunisering med levande, försvagade vaccin krävs ska dessa administreras minst en månad innan behandling med ozanimod påbörjas. Det rekommenderas att patienter som saknar dokumenterad immunitet mot Varicella-zostervirus (VZV), vaccineras innan behandling med ozanimod påbörjas.

Kutana tumörer

Hälften av alla rapporterade tumörer i de MS-kontrollerade fas 3-studierna med ozanimod var hudmaligniteter som inte var melanom. Basalcellscancer var den vanligaste hudtumören och rapporterades med liknande incidensfrekvens i de kombinerade ozanimod- (0,2 %, tre patienter) och IFN β -1a (0,1 %, en patient) -grupperna.

Av patienter som behandlades med ozanimod i kontrollerade kliniska UC-studier hade en patient (0,2 %) skivepitelcancer i huden, i induktionsperioden och en patient (0,4 %) hade basalcellscancer, i underhållsperioden. Det var inga fall bland patienter som fått placebo.

Eftersom det finns en potentiell risk för malign hudtillväxt ska patienter som behandlas med ozanimod varnas för exponering för solljus utan skydd. Dessa patienter ska inte samtidigt få ljusterapi med UV-B-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Makulaödem

Makulaödem med eller utan visuella symtom observerades med ozanimod (se avsnitt 4.8) hos patienter med befintliga riskfaktorer eller komorbida tillstånd.

Patienter med en anamnes på uveit eller diabetes mellitus eller bakomliggande/samtidigt förekommande retinal sjukdom löper ökad risk att drabbas av makulaödem (se avsnitt 4.8). Det rekommenderas att patienter med diabetes mellitus, uveit eller anamnes på retinal sjukdom genomgår en oftalmologisk bedömning före behandlingsstart med uppföljande kontroller under behandlingen. Patienter som uppvisar visuella symtom på makulaödem ska utvärderas, och om makulaödem bekräftas ska behandling med ozanimod seponeras. Beslutet om huruvida behandlingen med ozanimod ska återupptas när symtomen har försvunnit måste fattas med hänsyn till de möjliga fördelarna och riskerna för den enskilda patienten.

Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)

PRES är ett syndrom som karakteriseras av plötsligt uppkommande svår huvudvärk, förvirring, krampanfall och synförlust. Symtom på PRES är vanligtvis reversibla, men kan utvecklas till ischemisk stroke eller hjärnblödning. I kontrollerade kliniska MS-studier med ozanimod rapporterades ett fall av PRES hos en patient med Guillain-Barrés syndrom. Vid misstanke om PRES ska ozanimod seponeras.

Blodtryckseffekter

I kontrollerade kliniska MS-och UC-studier rapporterades hypertoni mer frekvent hos patienter som behandlades med ozanimod än hos patienter som behandlades med IFN β -1a i.m. (MS) eller placebo (UC) och hos patienter som fick samtidig behandling med ozanimod och SSRI- eller SNRI-preparat (se avsnitt 4.8). Blodtrycket ska övervakas regelbundet under behandlingen med ozanimod.

Effekter på andningen

Ozanimod ska användas med försiktighet hos patienter med svår respiratorisk sjukdom, lungfibros och kroniskt obstruktiv lungsjukdom.

Samtidiga läkemedel

Samtidig administrering med monoaminoxidashämmare (MAO) eller CYP2C8-inducerare (rifampicin) och ozanimod rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Fertila kvinnor

På grund av risken för fostret är ozanimod kontraindicerat under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder en effektiv preventivmetod. Innan behandlingen påbörjas måste fertila kvinnor informeras om denna risk för fostret samt uppvisa ett negativt graviditetstest. Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och under tre månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.3 och 4.6 och informationen i kontrollistan för vårdpersonal).

Återkomst av sjukdomsaktivitet (rebound) vid MS efter utsättning av ozanimod

Allvarlig sjukdomsexacerbation, inklusive sjukdomsrecidiv (rebound), har rapporterats i sällsynta fall efter utsättning av en annan S1P-receptormodulator. Risken för allvarlig sjukdomsexacerbation efter avslutad ozanimodbehandling ska beaktas. Patienten ska observeras avseende relevanta tecken på möjlig allvarlig sjukdomsexacerbation eller återkomst av hög sjukdomsaktivitet vid utsättande av ozanimod och lämplig behandling ska sättas in vid behov.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av hämmare av bröstcancerresistensprotein (BCRP) på ozanimod

Samtidig administrering av ozanimod och ciklosporin, en kraftig BCRP-hämmare, hade ingen effekt på exponeringen av ozanimod och dess aktiva huvudmetaboliter (CC112273 och CC1084037).

Effekt av CYP2C8-hämmare på ozanimod

Samtidig administrering av gemfibrozil (en stark hämmare av CYP2C8) 600 mg två gånger dagligen vid steady state och en engångsdos av ozanimod på 0,46 mg ökade exponeringen (AUC) av de aktiva huvudmetaboliterna med ungefär 47 % till 69 %. Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av ozanimod och starka CYP2C8-hämmare (t.ex. gemfibrozil, klopidogrel).

Effekt av CYP2C8-inducerare på ozanimod

Samtidig administrering av rifampicin (en stark inducerare av CYP3A och P-gp, och en måttlig inducerare av CYP2C8) 600 mg en gång dagligen vid steady state och en engångsdos av ozanimod på 0,92 mg minskade exponeringen (AUC) av aktiva huvudmetaboliter med ungefär 60 % via CYP2C8-induktion, vilket kan leda till reducerat kliniskt svar. Samtidig administrering av CYP2C8-inducerare (t.ex. rifampicin) och ozanimod rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Effekt av monoaminoxidas (MAO)-hämmare på ozanimod

Risken för klinisk interaktion med MAO-hämmare har inte studerats. Samtidig administrering av MAO-B-hämmare kan dock minska exponeringen av de aktiva huvudmetaboliterna, vilket kan leda till reducerat kliniskt svar. Samtidig administrering av MAO-hämmare (t.ex. selegilin, fenelzin) och ozanimod rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Effekter av ozanimod på läkemedel som sänker hjärtfrekvens eller atrioventrikulär överledning (t.ex. betablockerare eller kalciumkanalblockerare)

Hos friska försökspersoner ledde inte en enkeldos av ozanimod 0,23 mg tillsammans med långtidsverkande propranolol 80 mg en gång dagligen eller diltiazem 240 mg en gång dagligen vid steady state till några ytterligare kliniskt betydelsefulla förändringar i hjärt- och pulsfrekvensintervall, jämfört med antingen enbart propranolol eller enbart diltiazem. Försiktighet ska iaktas när ozanimod sätts in hos patienter som får samtidig behandling med en betablockerare eller en kalciumkanalblockerare (se avsnitt 4.4). Patienter som står på andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen eller andra antiarytmika (som har förknippats med fall av torsade de pointes hos patienter med bradykardi) har inte studerats med ozanimod.

Vaccination

Vaccination kan vara mindre effektiv under och upp till 3 månader efter behandling med ozanimod. Användning av levande, försvagade vacciner kan medföra en risk för infektioner och ska därför undvikas under och upp till 3 månader efter behandling med ozanimod (se avsnitt 4.4).

Antineoplastiska, immunmodulerande eller icke-kortikosteroida immunsuppressiva läkemedel

Antineoplastiska, immunmodulerande eller icke-kortikosteroida immunsuppressiva läkemedel ska inte administreras samtidigt på grund av risken för additiva effekter på immunsystemet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel till kvinnor

Zeposia är kontraindicerat till fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmetoder (se avsnitt 4.3). Före behandlingsstart hos fertila kvinnor krävs därför ett negativt resultat från graviditetstest och rådgivning gällande risken för fostret ska tillhandahållas. Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under ozanimodbehandlingen och under 3 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Specifika åtgärder finns även i kontrollistan för vårdpersonal. Dessa åtgärder måste sättas in innan ozanimod ordineras till kvinnor samt under behandlingen.

När ozanimodbehandlingen avbryts för planerad graviditet ska risken för att sjukdomsaktivitet återkommer beaktas (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av ozanimod hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter inklusive spontanabort och fosteranomalier, i synnerhet blodkärlsmisbildningar, generaliserat ödem (anasarka) och malpositionerade testiklar och kotor (se avsnitt 5.3). Sfingosin-1-fosfat är känd för att vara inblandad i kärlbildning under embryogenes (se avsnitt 5.3).

Zeposia är därför kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Behandling med Zeposia ska avbrytas 3 månader före planerad graviditet (se avsnitt 4.4). Om en kvinna blir gravid under behandlingen måste Zeposia sättas ut. Medicinsk rådgivning ska ges avseende risken för skadliga effekter på fostret förknippade med behandlingen. Ultraljudsundersökningar ska också genomföras.

Amning

Ozanimod/metaboliter utsöndras i mjölken hos behandlade djur under laktationen (se avsnitt 5.3). Kvinnor som får ozanimod ska inte amma på grund av risken för allvarliga biverkningar av ozanimod/metaboliter.

Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga avseende fertilitet hos människa. Inga negativa effekter på fertiliteten har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zeposia har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna (> 5 %) i kontrollerade perioder av kliniska studier på vuxna med MS och UC är nasofaryngit, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och förhöjt gammaglutamyltransferas (GGT).

De vanligaste biverkningarna som ledde till seponering var, i de kliniska MS-studierna, relaterade till förhöjda leverenzymvärden (1,1 %). Förhöjda leverenzymvärden som ledde till seponering förekom hos 0,4 % av patienterna i kontrollerade kliniska UC-studier.

Den övergripande säkerhetsprofilen var liknande för patienter med multipel skleros och ulcerös kolit.

Tabell över biverkningar

De biverkningar som observerades hos patienter som behandlades med ozanimod visas nedan efter organsystemklass och frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje organsystem och frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tabell 2: Sammanfattning av biverkningar som rapporterats i kliniska MS- och UC-studier

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Nasofaryngit
	Vanliga	Faryngit, luftvägsinfektion orsakad av virus, urinvägsinfektion*, herpes zoster, herpes simplex
	Sällsynta	Progressiv multifokal leukoencefalopati
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Lymfopeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet (inklusive utslag och urtikaria*)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
Ögon	Mindre vanliga	Makulaödem**
Hjärtat	Vanliga	Bradykardi*
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni*†, ortostatisk hypotoni
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Perifert ödem
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjt bilirubin i blodet, onormalt lungfunktionstest***

* Minst en av dessa biverkningar rapporterades som allvarlig.

† Inkluderar hypertoni, essentiell hypertoni och förhöjt blodtryck (se avsnitt 4.4).

** För patienter med befintliga faktorer (se avsnitt 4.4).

*** Inklusive försämrad lungfunktion i lungfunktionstest, onormalt spirometriresultat, minskad forcerad vital kapacitet, minskad diffusionskapacitet för kolmonoxid, minskad forcerad utandningsvolym.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Förhöjda leverenzymmer

I kliniska MS-studier förekom förhöjningar av ALAT till 5 gånger övre normalvärdet (ULN) eller mer hos 1,6 % av patienterna som behandlades med ozanimod 0,92 mg och hos 1,3 % av patienterna som stod på IFN- β -1a i.m. Förhöjningar till 3 gånger ULN eller mer förekom hos 5,5 % av patienterna som stod på ozanimod och hos 3,1 % av patienterna som stod på IFN- β -1a i.m. Mediantiden till förhöjning 3 gånger ULN var sex månader. Majoriteten (79 %) fortsatte behandling med ozanimod med värden som återgick till <3 gånger ULN inom cirka 2–4 veckor. Ozanimod seponerades vid bekräftad förhöjning större än 5 gånger ULN. Totalt sett var seponeringsfrekvensen på grund av förhöjda leverenzymmer 1,1 % hos patienterna med MS som stod på ozanimod 0,92 mg och 0,8 % hos patienterna som stod på IFN- β -1a i.m.

I induktionsperioden i kliniska UC-studier förekom förhöjningar av ALAT till 5 gånger övre normalvärdet (ULN) eller mer hos 0,9 % av patienterna som behandlades med ozanimod 0,92 mg och hos 0,5 % av patienterna som fick placebo, och i underhållsperioden förekom förhöjningar hos 0,9 % respektive hos inga patienter. I induktionsperioden förekom förhöjningar av ALAT till 3 gånger normalvärdet (ULN) eller mer hos 2,6 % av UC-patienterna som behandlades med ozanimod 0,92 mg och 0,5 % av patienterna som fick placebo, och i underhållsperioden förekom förhöjningar hos 2,3 % respektive hos inga patienter. I kontrollerade och icke-kontrollerade kliniska UC-studier fortsatte majoriteten (96 %) av patienterna med förhöjning av ALAT större än 3 gånger ULN med ozanimod behandling med värden som återgick till mindre än 3 gånger ULN inom ungefär 2-4 veckor.

Totalt sett var seponeringsfrekvensen på grund av förhöjda leverenzymmer 0,4 % hos patienter som stod på ozanimod 0,92 mg och noll hos patienter som fick placebo i de kontrollerade kliniska UC-studierna.

Bradyarytmi

Efter den inledande dosen av ozanimod 0,23 mg sågs den största genomsnittliga minskningen från utgångsvärdet för hjärtfrekvens i sittande/liggande vid timme 5 på dag 1 (minskning med 1,2 slag per minut i kliniska MS-studier och 0,7 slag per minut i de kliniska UC-studierna), och återgick mot utgångsvärdet vid timme 6. Det förekom inga kliniskt relevanta sänkningar av hjärtfrekvens vid fortsatt dosupptrappning.

I kliniska MS-studier rapporterades bradykardi hos 0,5 % av patienter som behandlades med ozanimod jämfört med 0 % av patienter som behandlades med IFN- β -1a i.m. på den första behandlingsdagen (dag 1). Efter dag 1 var incidensen av bradykardi 0,8 % med ozanimod jämfört med 0,7 % med IFN- β -1a i.m. (se avsnitt 5.1). Patienter som fick bradykardi var generellt asymtomatiska. Hjärtfrekvenser under 40 slag per minut observerades inte.

I kliniska MS-studier rapporterades atrioventrikulärt block av första graden hos 0,6 % (5/882) av patienterna som behandlades med ozanimod jämfört med 0,2 % (2/885) av de som behandlades med IFN β -1a i.m. Av fallen som rapporterades med ozanimod rapporterades 0,2 % på dag 1 och 0,3 % rapporterades efter dag 1.

I induktionsperioden i kliniska UC-studier rapporterades bradykardi på dagen för behandlingsstart (dag 1) hos 0,2 % av patienterna som behandlades med ozanimod och hos inga patienter som behandlades med placebo. Efter dag 1 rapporterades bradykardi hos 0,2 % av patienterna som behandlades med ozanimod. Bradykardi rapporterades inte i underhållningsperioden.

Förhöjt blodtryck

I kliniska MS-studier hade patienter som behandlades med ozanimod en genomsnittlig höjning på cirka 1–2 mmHg i systoliskt tryck över IFN β -1a i.m. och cirka 1 mmHg i diastoliskt tryck över IFN β -1a i.m. Höjningen av systoliskt tryck upptäcktes först efter cirka 3 månader efter behandlingsstart och förblev stabil under hela behandlingen.

Hypertonirelaterade händelser (hypertoni, essentiell hypertoni och förhöjt blodtryck) rapporterades som biverkning hos 4,5 % av patienterna som behandlades med ozanimod 0,92 mg och hos 2,3 % av patienterna som behandlades med IFN β -1a i.m.

I induktionsperioden i kliniska UC-studier hade patienter som behandlades med ozanimod en genomsnittlig ökning på 1,4 mmHg i systoliskt tryck över placebo (3,7 vs 2,3 mmHg) och 1,7 mmHg i diastoliskt tryck jämfört med placebo (2,3 vs 0,6 mmHg). I underhållsperioden hade patienter som behandlats med ozanimod en genomsnittlig ökning av systoliskt tryck på 3,6 mmHg jämfört med placebo (5,1 vs 1,5 mmHg) och 1,4 mmHg i diastoliskt tryck jämfört med placebo (2,2 vs 0,8 mmHg).

Hypertoni rapporterades som en biverkning hos 1,2 % av patienterna som behandlades med ozanimod 0,92 mg och hos inga patienter som behandlades med placebo i induktionsperioden. I underhållsperioden rapporterades hypertoni hos 2,2 % av patienterna i varje behandlingsarm. Hypertensiv kris rapporterades hos två patienter som fick ozanimod, vilka återhämtade sig utan behandlingsavbrott, och en patient som fick placebo.

Minskat lymfocytantal i blodet

I kliniska MS-studier hade 3,3 % av patienterna och i kontrollerade kliniska UC-studier hade 3 % av patienterna lymfocytantal under $0,2 \times 10^9/l$. Värdena återgick i allmänhet till över $0,2 \times 10^9/l$ vid fortsatt behandling med ozanimod.

Infektioner

Den totala frekvensen av infektioner (35 %) med ozanimod 0,92 mg var jämförbar med den för IFN- β -1a i.m. i kliniska MS-studier. Den totala frekvensen av allvarliga infektioner var likartad för ozanimod (1 %) och IFN- β -1a i.m. (0,8 %) i kliniska MS-studier.

I induktionsperioden i kliniska UC-studier, var totala frekvensen av infektioner och frekvensen av allvarliga infektioner liknande hos patienter som behandlades med ozanimod eller placebo (9,9 % jämfört med 10,7 % respektive 0,8 % jämfört med 0,4 %). I underhållsperioden var totala frekvensen av infektioner hos patienter som behandlades med ozanimod högre än hos patienter som behandlades med placebo (23 % jämfört med 12 %) och frekvensen av allvarliga infektioner var liknande (0,9 % jämfört med 1,8 %).

Ozanimod ökade risken för herpesinfektioner, övre luftvägsinfektioner och urinvägsinfektion.

Herpesinfektioner

I kliniska MS-studier rapporterades herpes zoster som biverkning hos 0,6 % av patienterna som behandlades med ozanimod 0,92 mg och hos 0,2 % av patienterna som stod på IFN- β -1a i.m.

I kliniska UC-studier rapporterades herpes zoster hos 0,4 % av patienterna som fick ozanimod 0,92 mg och hos inga av patienterna som fick placebo i induktionsperioden. I underhållsperioden rapporterades herpes zoster hos 2,2 % av patienterna som fick ozanimod 0,92 mg och hos 0,4 % av patienterna som fick placebo. Inga var allvarliga eller spridda.

Andningssystemet

Mindre dosberoende sänkningar i forcerad utandningsvolym under 1 sekund (FEV1) och forcerad vital kapacitet (FVC) observerades med ozanimodbehandling. Vid månad 3 och 12 av behandlingen i kliniska MS-studier var medianförändringar från baslinjen i FEV1 (FVC) i gruppen med ozanimod 0,92 mg $-0,07$ l och $-0,1$ l ($-0,05$ l respektive $-0,065$ l), med mindre förändringar från baslinjen i IFN β -1a-gruppen (FEV1: $-0,01$ l och $-0,04$ l, FVC: $0,00$ l och $-0,02$ l).

I likhet med kliniska MS-studier sågs mindre genomsnittliga minskningar i lungfunktionstester med ozanimod jämfört med placebo (FEV1 och FVC) i kliniska UC-studier, i induktionsperioden. Det var inga ytterligare minskningar vid behandling med ozanimod under längre tid i underhållsperioden och dessa små ändringar i lungfunktionstester var reversibla hos patienter som om-randomiserats till placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Vid överdos av ozanimod ska patienterna övervakas med avseende på tecken och symtom på bradykardi, vilket kan omfatta övervakning över natten. Regelbunden kontroll av hjärtfrekvens och blodtryck krävs och EKG ska tas (se avsnitt 4.4 och 5.1). Minskningen i hjärtfrekvens som orsakats av ozanimod kan vid behov reverseras med parenteralt atropin eller isoprenalin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel,
ATC-kod: L04AA38

Verkningsmekanism

Ozanimod är en potent sfingosin 1-fosfatreceptormodulator (S1P), som binder med hög affinitet till sfingosin 1-fosfatreceptorerna 1 och 5. Ozanimod har minimal eller ingen aktivitet på S1P₂, S1P₃, och S1P₄. *In vitro*, har ozanimod och dess aktiva huvudmetaboliter visat liknande aktivitet och selektivitet till S1P₁ and S1P₅. Mekanismen genom vilken ozanimod utövar terapeutiska effekter vid MS och UC är okänd, men kan involvera reduktion av lymfocytmigration till centrala nervsystemet (CNS) och tarmarna.

Minskningen av lymfocyter i perifera cirkulationen, inducerad av ozanimod, har differentiella effekter på subpopulationer av leukocyter, med större minskning av celler involverade i det adaptiva immunsvaret. Ozanimod har minimal påverkan på celler involverade i det medfödda immunsvaret, vilka bidrar till immunövervakning.

Ozanimod metaboliseras i stor utsträckning hos människa och bildar ett antal cirkulerande aktiva metaboliter inklusive två huvudmetaboliter (se avsnitt 5.2). Cirka 94 % av den totala exponeringen av cirkulerande aktiva substanser representeras av ozanimod (6 %) och de två huvudsakliga metaboliterna CC112273 (73 %) och CC1084037 (15 %) hos människa (se avsnitt 5.2).

Farmakodynamisk effekt

Minskat antal lymfocyter i perifert blod

I aktivt kontrollerade MS- och placebokontrollerade kliniska UC-studier minskade det genomsnittliga lymfocytantalet till cirka 45 % av utgångsvärdet vid tre månader (ungefärligt genomsnittligt lymfocytantal i blod $0,8 \times 10^9/l$) och var fortsatt stabilt under behandling med ozanimod. Efter avslutad behandling med ozanimod 0,92 mg var mediantiden till återgång till normalvärdet av perifera lymfocyter i blod ungefär 30 dagar, och ungefär 80-90 % av patienterna hade normalvärden inom tre månader (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Minskning i fekalt kalprotektin (FCP)

Hos patienter med UC resulterade behandling med ozanimod i en minskning av den inflammatoriska markören fekalt kalprotektin (FCP) i induktionsperioden vilket sedan bibehölls i underhållsperioden.

Hjärtfrekvens och hjärtrytm

Ozanimod kan ge upphov till en övergående sänkning av hjärtfrekvensen vid behandlingsstart (se avsnitt 4.4 och 4.8). Denna negativa kronotropa effekt är mekanistiskt relaterad till aktivering av G-proteinaktiverade inåtriktade kaliumkanaler (GIRK-kanaler) via stimulering av S1P₁-receptorn av ozanimod och dess aktiva metaboliter, vilket leder till cellulär hyperpolarisering och minskad excitabilitet, med maximal effekt på hjärtfrekvensen inom 5 timmar efter given dos. På grund av den funktionella antagonismen vid S1P₁-receptorerna desensitiseras GIRK-kanalerna successivt tills underhållsdosen har uppnåtts med ett upptrappningsschema med ozanimod 0,23 mg, följt av 0,46 mg och 0,92 mg. Efter dosupptrappningsperioden återgår hjärtfrekvensen till utgångsvärdet vid fortsatt behandling med ozanimod.

Risk för förlängt QT-intervall

I en randomiserad, positivt kontrollerad och placebokontrollerad grundlig QT-studie med ett 14 dagars dosupptrappningsschema med 0,23 mg dagligen i 4 dagar, 0,46 mg dagligen i 3 dagar, 0,92 mg dagligen i 3 dagar och 1,84 mg dagligen i 4 dagar hos friska försökspersoner sågs inga tecken på QTc-förlängning, vilket påvisades av den övre gränsen för det 95-procentiga ensidiga

konfidensintervallet (KI) som var under 10 ms. Koncentration-QTc- analys för ozanimod och de aktiva huvudmetaboliterna CC112273 och CC1084037, där data från en annan fas 1-studie användes, visade den övre gränsen för 95-procentigt KI för modell-härledd QTc (korrigerat för placebo och utgångsvärde) under 10 ms vid maximala koncentrationer som uppnåddes med ozanimoddos på $\geq 0,92$ mg en gång dagligen.

Klinisk effekt och säkerhet

Multipel skleros

Ozanimod utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, dubbel-dummy, aktivt kontrollerade kliniska studier med parallellgrupp med liknande utformning och effektmått hos patienter med skovvis förlöpande MS (RRMS). Studie 1, SUNBEAM, var en 1-årig studie i vilken patienterna fortsatte med den tilldelade behandlingen utöver 12 månader till dess att den patient som sist inkluderats slutfört studien. Studie 2, RADIANCE, var en 2-årig studie.

Dosen av ozanimod var 0,92 mg och 0,46 mg som gavs oralt, med en startdos på 0,23 mg på dag 1–4, följt av en upptrappning till 0,46 mg på dag 5–7, följt av den tilldelade dosen från och med dag 8. Dosen av IFN- β -1a, den aktiva komparatorn, var 30 mikrogram och gavs intramuskulärt en gång i veckan.

Båda studierna inkluderade patienter med aktiv sjukdom definierat som minst ett återfall under det föregående året eller ett återfall inom de föregående två åren med minst en bekräftad Gadolinium (Gd)-kontrastladdande lesion under det föregående året och som haft från 0 till 5,0 poäng på EDSS-skalan (*Expanded Disability Status Scale*).

Neurologiska bedömningar utfördes i början av studien, var tredje månad och vid misstänkt återfall. Magnetrontgen (MR) utfördes i början av studien (studie 1 och 2), vid sex månader (SUNBEAM), 1 år (studie 1 och 2) och 2 år (RADIANCE).

Det primära effektmåttet i både SUNBEAM och RADIANCE var den årliga skovfrekvensen under behandlingsperioden (minst 12 månader) i SUNBEAM och 24 månader i RADIANCE. De huvudsakliga sekundära effektmåtten omfattade 1) antalet nya eller växande T2-hyperintensiva lesioner vid MR under 12 och 24 månader, 2) antalet T1-Gd-kontrastladdande lesioner vid MR vid 12 och 24 månader, och 3) tiden till bekräftad sjukdomsprogress, definierad som en ökning på minst 1 poäng från utgångsvärdet på EDSS-skalan som varade i 12 veckor. Bekräftad sjukdomsprogress utvärderades prospektivt i en sammanslagen analys av studie 1 och 2.

I SUNBEAM randomiserades 1 346 patienter till ozanimod 0,92 mg (n=447), ozanimod 0,46 mg (n=451) eller IFN- β -1a i.m. (n=448). 94 % av patienterna som behandlades med ozanimod 0,92 mg, 94 % av patienterna som behandlades med ozanimod 0,46 mg och 92 % av patienterna som behandlades med IFN- β -1a i.m. fullföljde studien. I RADIANCE randomiserades 1 313 patienter till ozanimod 0,92 mg (n=433), ozanimod 0,46 mg (n=439) eller IFN- β -1a i.m. (n=441). 90 % av patienterna som behandlades med ozanimod 0,92 mg, 85 % av patienterna som behandlades med ozanimod 0,46 mg och 85 % av patienterna som behandlades med IFN- β -1a i.m. fullföljde studien. Patienterna som registrerades i de två studierna hade en genomsnittsålder på 35,5 år (intervall 18–55 år), 67 % var kvinnor och genomsnittlig tid sedan debut av MS-symtom var 6,7 år.

Medianpoängen på EDSS-skalan i början av studien var 2,5. Cirka en tredjedel av patienterna hade fått en sjukdomsmodifierande behandling (*disease modifying therapy*, DMT), huvudsakligen interferon eller glatirameracetat. Vid studiestart var medelantalet återfall under föregående år 1,3 och 45 % av patienterna hade en eller fler T1-Gd-kontrastladdande lesioner (medelvärde 1,7).

Resultaten för SUNBEAM och RADIANCE visas i Tabell 3. Effekten har påvisats för ozanimod 0,92 mg, med en doseffekt för studiens effektmått enligt tabell 3. Påvisande av effekt för 0,46 mg var mindre robust eftersom denna dos inte visade någon signifikant effekt på det primära effektmåttet i RADIANCE när den föredragna negativa binomialmodellen användes.

Tabell 3: Huvudsakliga kliniska mått och MR-effektmått hos RMS-patienter från studie 1 – SUNBEAM och studie 2 – RADIANCE

Effektmått	SUNBEAM (≥ 1 år)*		RADIANCE (2 år)	
	Ozanimod 0,92 mg (n=447) %	IFN-β-1a i.m. 30 mikrogram (n=448) %	Ozanimod 0,92 mg (n=433) %	IFN-β-1a i.m. 30 mikrogram (n=441) %
Kliniska effektmått				
Frekvens av återfall per år (primärt effektmått)	0,181	0,350	0,172	0,276
Relativ minskning	48 % (p<0,0001)		38 % (p<0,0001)	
Andel återfallsfria**	78 % (p=0,0002) ¹	66 %	76 % (p=0,0012) ¹	64 %
Andel med bekräftad sjukdomsprogress efter 3 månader† ² Riskkvot (95 % KI)	7,6 % ozanimod mot 7,8 % IFN-β-1a i.m. 0,95 (0,679; 1,330)			
Andel med bekräftad sjukdomsprogress efter 6 månader† ^{2#} Riskkvot (95 % KI)	5,8 % ozanimod mot 4,0 % IFN-β-1a i.m. 1,413 (0,922, 2,165)			
MR-effektmått				
Medelantal nya eller utökade T2-hyperintensiva lesioner via MR ³	1,465	2,836	1,835	3,183
Relativ minskning	48 % (p<0,0001)		42 % (p<0,0001)	
Medelantal T1-Gd-laddande lesioner ⁴	0,160	0,433	0,176	0,373
Relativ minskning	63 % (p<0,0001)		53 % (p=0,0006)	

* Medelvaraktigheten var 13,6 månader

**Nominellt p-värde för effektmåtten ej inkluderade i hierarkisk testning och ej justerade för multiplicitet

† Sjukdomsprogress definierad som en ökning med 1 poäng på EDSS bekräftad 3 månader eller 6 månader senare

I en post hoc-analys på 6 månader vid bekräftad sjukdomsprogress som inkluderade data från den öppna förlängningsstudien (studie 3) var riskkvoten (95 % CI) 1,040 (0,730, 1,482).

¹ Log-rank-test

² Prospektivt planerad sammanslagen analys av studie 1 och 2

³ Under 12 månader för studie 1 och under 24 månader för studie 2

⁴ Vid 12 månader för studie 1 och vid 24 månader för studie 2

I SUNBEAM och RADIANCE ledde behandling med ozanimod 0,92 mg till minskningar i genomsnittlig procentuell förändring från utgångsvärdet i normaliserad hjärnvolum jämfört med IFN-beta-1a i.m. (-0,41 % mot -0,61 %, respektive -0,71 % mot -0,94 %, nominellt p-värde <0,0001 för båda studierna).

DMT-naiva och tidigare behandlade patienter med aktiv sjukdom, fastställd på grundval av kliniska eller bilddiagnostiska tecken, ingick i studierna. Post hoc-analys på patientpopulationer med olika nivåer vid baslinjen, inklusive aktiv och högaktiv sjukdom, visade att effekten av ozanimod på kliniska effektmått och bilddiagnostik-effektmått stämde överens med den totala populationen.

Långtidsdata

De patienter som fullföljde studierna SUNBEAM och RADIANCE i fas 3 kunde fortsätta över i en öppen förlängningsstudie (studie 3 – DAYBREAK). Av de 751 patienter som ursprungligen randomiserades till ozanimod 0,92 mg och behandlades i upp till 3 år, var den (justerade) årliga skovfrekvensen 0,124 efter det andra behandlingsåret.

Ulcerös kolit

Effekten och säkerheten hos ozanimod utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska multicenterstudier [TRUENORTH-I (induktionsperiod) och TRUENORTH-M (underhållsperiod)] hos vuxna patienter, yngre än 75 år, med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit. TRUENORTH-I inkluderade patienter som randomiserades 2:1 till ozanimod 0,92 mg eller placebo. Induktionsperioden på 10 veckor (TRUENORTH-I) följdes av en ny randomisering innan en 42 veckor lång underhållsperiod (TRUENORTH-M) under totalt 52 veckors behandling. Ozanimod administrerades som monoterapi (dvs utan samtidig användning av biologiska läkemedel och icke-kortikosteroidimmunosuppressiva medel) för UC.

Studien inkluderade patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit, definierad vid studiestart (vecka 0) som 6-12 poäng på Mayo-skalan, inkluderat Mayo endoskopi delpoäng ≥ 2 .

TRUENORTH-I (induktionsstudie)

I TRUENORTH-I, randomiserades patienter till antingen ozanimod 0,92 mg som gavs oralt en gång dagligen (n=429) eller placebo (n=216) och inleddes med en dosupptrappning (se avsnitt 4.2). Patienter fick samtidigt aminosalicylater (till exempel mesalazin 71 %; sulfasalazin 13 %) och/eller en stabil dos av orala kortikosteroider (33 %) före och i induktionsperioden.

Det var 30 % av patienterna som hade otillräckligt svar på, inte längre svarade på eller var intoleranta mot TNF-blockerare. Av dessa patienter med tidigare biologisk behandling hade 63 % fått minst två eller fler biologiska läkemedel inklusive TNF-blockerare; 36 % hade aldrig svarat på minst en TNF-blockerare; 65 % svarade inte längre på en TNF-blockerare; 47 % hade fått en integrinreceptorblockare (till exempel vedolizumab). 41 % av patienterna hade inte svarat på och/eller inte tolererat immunmodulatorer. Vid studiestart hade patienterna en medianpoäng på 9 på Mayo-skalan, där 65 % av patienterna hade mindre än eller lika med 9 och 35 % hade högre än 9.

Primärt effektmått var klinisk remission vid vecka 10, och de huvudsakliga sekundära effektmåtten vid vecka 10 var kliniskt svar, förbättring på endoskopi och slemhinneläkning.

En signifikant större andel patienter som behandlades med ozanimod uppnådde klinisk remission, kliniskt svar, förbättring på endoskopi och slemhinneläkning jämfört med placebo vecka 10 vilket visas i tabell 4.

Tabell 4: Andel patienter som uppnådde effektmåtten i induktionsperioden i TRUENORTH-I (vid vecka 10)

	Ozanimod 0,92 mg (n=429)		Placebo (n=216)		Behandlings- skillnad % ^a (95 % KI)
	n	%	n	%	
Klinisk remission^b	79	18 %	13	6 %	12 % (7,5, 17,2)^f
Utan tidigare behandling med TNF-blockerare	66/299	22 %	10/151	7 %	
Tidigare behandling med TNF-blockerare	13/130	10 %	3/65	5 %	

	Ozanimod 0,92 mg (n=429)		Placebo (n=216)		Behandlings- skillnad % ^a (95 % KI)
	n	%	n	%	
Kliniskt svar^c	205	48 %	56	26 %	22 % (14,4, 29,3)^f
Utan tidigare behandling med TNF-blockerare	157/299	53 %	44/151	29 %	
Tidigare behandling med TNF-blockerare	48/130	37 %	12/65	19 %	
Endoskopisk förbättring^d	117	27 %	25	12 %	16 % (9,7, 21,7)^f
Utan tidigare behandling med TNF-blockerare	97/299	32 %	18/151	12 %	
Tidigare behandling med TNF-blockerare	20/130	15 %	7/65	11 %	
Läkning av slemhinnan^e	54	13 %	8	4 %	9 % (4,9, 12,9)^g
Utan för TNF-blockerare	47/299	16 %	6/151	4 %	
Tidigare TNF-blockerare	7/130	5 %	2/65	3 %	

KI = konfidensintervall; TNF = tumörnekrosfaktor.

^a Behandlingsskillnad (justerat för stratifieringsfaktorerna tidigare behandling med TNF-blockerare och användning av kortikosteroider vid utgångsvärde).

^b Klinisk remission definieras som: RBS = 0, SFS ≤ 1 (och en minskning med ≥ 1 poäng från SFS utgångsvärde), och endoskopisk delpoäng ≤ 1 utan skörhet

^c Kliniskt svar definieras som en minskning med ≥ 2 poäng och ≥ 35 % från utgångsvärdet på den 9-gradiga Mayo-skalan och en minskning med ≥ 1 på RBS eller en absolut RBS på ≤ 1 poäng.

^d Endoskopisk förbättring definieras som en Mayo endoskopipoäng ≤ 1 poäng utan skörhet.

^e Slemhinnelekning definieras som både Mayo endoskopipoäng ≤ 1 poäng utan skörhet och histologisk remission (Geboes index score < 2,0 vilket indikerar inga neutrofiler i epiteliala kryptor eller lamina propria, ingen ökning i eosinofiler och ingen nedbrytning i kryptor, inga erosioner, ulcerationer eller granulering i vävnaden).

^f p<0,0001.

^g p<0,001.

Delpoäng för rektalblödning (RBS) och avföringsfrekvens (SFS)

Minskningar i delpoäng för rektalblödning och avföringsfrekvens observerades så tidigt som vecka 2 (det vill säga en vecka efter den avklarade obligatoriska dosupptrappningen på 7 dagar) hos patienter som behandlades med ozanimod. En nominellt signifikant större andel patienter uppnådde symtomatisk remission, som definieras som RBS=0 och SFS ≤ 1 och en minskning från baslinjen på ≥ 1, med ozanimod 0,92 mg än med placebo vid vecka 5 (27 % mot 15 %) och vid vecka 10 i induktionsperioden (37,5 % mot 18,5 %).

Patienter som hade en minskning från utgångsvärdet i SFS och/eller RBS med minst 1 poäng men som inte uppnådde kliniskt svar eller klinisk remission vid vecka 10 i TRUENORTH-I, hade en ökad frekvens av symtomatisk remission efter ytterligare 5 veckor av ozanimodbehandling, 21 % (26/126). Frekvensen av symtomatisk remission hos dessa patienter fortsatte att öka under ytterligare 46 veckors behandling, 50 % (41/82).

TRUENORTH-M (underhållsstudie)

För att bli randomiserad till behandling i underhållsstudien (TRUENORTH-M) skulle patienterna fått ozanimod 0,92 mg och ha kliniskt svar vid vecka 10 i induktionsperioden. Patienter kunde antingen komma från TRUENORTH-I eller från en grupp som fått ozanimod 0,92 mg i en öppen studie. Patienterna (om)-randomiserades dubbelblindat (1:1) för att få antingen ozanimod 0,92 mg (n=230) eller placebo (n=227) i 42 veckor. Totalt pågick studien i 52 veckor, inklusive både induktions- och underhållsperiod. Effektvärderingen gjordes vecka 52. Samtida aminosalicylater krävdes för att förbli stabil fram till och med vecka 52. Patienter som samtidigt fick kortikosteroider skulle trappa ner sin dos när de gick in i underhållsperioden.

Vid studiestart var 35 % av patienterna i klinisk remission, 29 % av patienterna stod på kortikosteroider och 31 % av patienterna hade tidigare behandlats med TNF-blockerare.

Primärt effektmått, som visas i tabell 5, var andelen patienter i klinisk remission vid vecka 52. Huvudsakliga sekundära effektmått vid vecka 52 var andelen patienter med klinisk svar, endoskopisk förbättring, bibehållen klinisk remission vid vecka 52 bland patienter i remission vid vecka 10, klinisk remission utan kortikosteroider, slemhinne­läkning och varaktig klinisk remission.

Tabell 5: Andel patienter som uppnådde effektmåten i underhållsperioden i TRUENORTH-M (vid vecka 52)

	Ozanimod 0,92 mg (n=230)		Placebo (n=227)		Behandlings- skillnad % ^a (95 % KI)
	n	%	n	%	
Klinisk remission^b	85	37 %	42	19 %	19 % (10,8, 26,4)ⁱ
Utan tidigare behandling med TNF-blockerare	63/154	41 %	35/158	22 %	
Tidigare behandling med TNF-blockerare	22/76	29 %	7/69	10 %	
Kliniskt svar^c	138	60 %	93	41 %	19 % (10,4, 28,0)ⁱ
Utan tidigare behandling med TNF-blockerare	96/154	62 %	76/158	48 %	
Tidigare behandling med TNF-blockerare	42/76	55 %	17/69	25 %	
Endoskopisk förbättring^d	105	46 %	60	26 %	19 % (11,0, 27,7)^j
Utan tidigare behandling med TNF-blockerare	77/154	50 %	48/158	30 %	
Tidigare behandling med TNF-blockerare	28/76	37 %	12/69	17 %	
Bibehållande av klinisk remission vid vecka 52 bland patienter i remission vid vecka 10^e	41/79	52 %	22/75	29 %	24 % (9,1, 38,6)^k
Utan tidigare behandling med TNF-blockerare	37/64	58 %	19/58	33 %	
Tidigare behandling med TNF-blockerare	4/15	27 %	3/17	18 %	
Klinisk remission utan kortikosteroider^f	73	32 %	38	17 %	15 % (7,8, 22,6)^j
Utan tidigare behandling med TNF-blockerare	55/154	36 %	31/158	20 %	
Tidigare behandling med TNF-blockerare	18/76	24 %	7/69	10 %	
Slemhinne­läkning^g	68	30 %	32	14 %	16 % (8,2, 22,9)^j
Utan tidigare behandling med TNF-blockerare	51/154	33 %	28/158	18 %	
Tidigare behandling med TNF-blockerare	17/76	22 %	4/69	6 %	
Varaktig klinisk remission^h	41	18 %	22	10 %	8 % (2,8, 13,6)^l

	Ozanimod 0,92 mg (n=230)		Placebo (n=227)		Behandlings- skillnad % ^a (95 % KI)
	n	%	n	%	
Utan tidigare behandling med TNF-blockerare	37/154	24 %	19/158	12 %	
Tidigare behandling med TNF-blockerare	4/76	5 %	3/69	4 %	

KI = konfidensintervall; TNF = tumörnekrosfaktor.

^a Behandlingsskillnad (justerat för stratifieringsfaktorerna klinisk remission och användning av kortikosteroider vid vecka 10).

^b Klinisk remission definieras som: RBS = 0 poäng och SFS ≤ 1 poäng (och en minskning med ≥ 1 poäng från SFS utgångsvärde) och endoskopisk delpoäng på ≤ 1 poäng utan skörhet

^c Kliniskt svar definieras som: En minskning med ≥ 2 poäng och ≥ 35 % från utgångsvärdet på den 9-gradiga Mayo-skalan och en minskning från RBS utgångsvärde med ≥ 1 poäng eller en absolut RBS på ≤ 1 poäng.

^d Endoskopisk förbättring definieras som: Endoskopisk delpoäng på ≤ 1 poäng utan skörhet

^e Bibehållande av remission definieras som, klinisk remission vid vecka 52 bland patienter med klinisk remission vid vecka 10.

^f Remission utan kortikosteroider definieras som klinisk remission vid vecka 52 samtidigt som kortikosteroider varit utsatta ≥ 12 veckor.

^g Slemhinne-läkning definieras som både endoskopisk Mayo-delpoäng ≤ 1 utan och histologisk remission (Geboes index score < 2,0 vilket indikerar inga neutrofiler i epiteliala kryptor eller lamina propria, ingen ökning i eosinofiler och ingen nedbrytning i kryptor, erosioner, ulcerationer eller granulerering i vävnaden).

^h Varaktigt klinisk remission definieras som klinisk remission vid vecka 10 och vid vecka 52 hos alla patienter som gick in i underhållsperioden.

ⁱ p<0,0001.

^j p<0,001.

^k p=0,0025.

^l p=0,0030

Steroidfri slemhinne-läkning och steroidfri (2-komponent) symtomatisk remission

En signifikant större andel patienter som kontinuerligt behandlades med ozanimod 0,92 mg jämfört med om-randomiserade patienter till placebo uppnådde kortikosteroidfri (minst 12 veckor) symtomatisk remission (42,2 % ozanimod jämfört med 30,4 % placebo) och kortikosteroidfri (minst 12 veckor) endoskopisk förbättring (40,0 % ozanimod jämfört med 23,3 % placebo) vid vecka 52.

Histologisk remission vid vecka 10 och 52

Histologisk remission (defineras som Geboes index score < 2,0 poäng) utvärderades vid vecka 10 i TRUENORTH-I och vid vecka 52 i TRUENORTH-M. Vid vecka 10 uppnådde en signifikant större andel av patienter som behandlades med ozanimod 0,92 mg histologisk remission (18 %) jämfört med patienter som behandlades med placebo (7 %). Vid vecka 52 observerades en ihållande effekt med en signifikant större andel patienter i histologisk remission av de patienter som behandlades med ozanimod 0,92 mg (34 %) jämfört med patienter som behandlades med placebo (16 %).

Långtidsdata

Patienter som inte uppnådde kliniskt svar i slutet av induktionsperioden, inte längre svarade på behandling i underhållsperioden eller fullföljde TRUENORTH-studien var behöriga att ingå in i en öppen förlängningsstudie och fick ozanimod 0,92 mg. Bland patienter som gick in i den öppna förlängningsstudien bibehölls generellt sett klinisk remission, kliniskt svar, endoskopisk förbättring och symtomatisk remission under vecka 142. Inga nya säkerhetsproblem identifierades i denna studieförlängning hos patienter med ulcerös kolit (med en gemomsnittlig behandlingstid på 22 månader).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för ozanimod för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för MS och UC (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ozanimod metaboliseras i stor utsträckning hos människa och bildar ett antal cirkulerande aktiva metaboliter, vilket inkluderar två huvudsakliga, aktiva metaboliter, CC112273 och CC1084037, med

likartad aktivitet och selektivitet för S1P₁ och S1P₅ som moderssubstansen. Den maximala plasmakoncentrationen (C_{\max}) och ytan under kurvan (*Area under the curve*, AUC) för ozanimod, CC112273 och CC1084037 ökade proportionellt i dosintervallet från 0,46 mg ozanimod till 0,92 mg ozanimod (0,5 till 1 gång den rekommenderade dosen). Efter upprepade doser representeras cirka 94 % av totala cirkulerande aktiva substanser av ozanimod (6 %), CC112273 (73 %) och CC1084037 (15 %). Vid en dos på 0,92 mg oralt en gång dagligen vid RRMS var det geometriska medelvärdet (variationskoefficient [*Coefficient of Variation*, CV%]) för C_{\max} och AUC_{0-24h} vid steady state 231,6 pg/ml (37,2 %) respektive 4 223 pg*h/ml (37,7 %) för ozanimod och 6 378 pg/ml (48,4 %) respektive 13 2861 pg*h/ml (45,6 %) för CC112273. C_{\max} och AUC_{0-24h} för CC1084037 är cirka 20 % av värdena för CC112273. Faktorer som påverkar CC112273 påverkar också CC1084037 då de är interkonverterande metaboliter. En populationsfarmakokinetisk analys indikerade att det var inga betydelsefulla skillnader i dessa farmakokinetiska parametrar hos patienter med återkommande MS eller UC.

Absorption

T_{\max} för ozanimod är cirka 6–8 timmar. T_{\max} för CC112273 är cirka 10 timmar. Administrering av ozanimod med en fettrik måltid med högt kaloriinnehåll hade ingen effekt på ozanimodexponeringen (C_{\max} och AUC). Ozanimod kan därför tas utan hänsyn till måltider.

Distribution

Den genomsnittliga (CV%) skenbara distributionsvolymen för ozanimod (V_z/F) var 5 590 l (27 %), vilket tyder på en omfattande vävnadsdistribution. Bindningen av ozanimod till plasmaproteiner hos människa är cirka 98,2 %. Bindningen av CC112273 och CC1084037 till plasmaproteiner hos människa är cirka 99,8 % respektive 99,3 %.

Metabolism

Ozanimod metaboliseras i stor omfattning via flera olika metaboliseringsvägar inklusive aldehyddehydrogenas och alkoholdehydrogenas (ALDH/ADH), cytokrom P450 (CYP)-isoformer 3A4 och 1A1 samt mikrofloran i tarmen. Inget enskilt enzymssystem dominerar den totala metabolismen. Efter upprepade dosering överstiger AUC för de två aktiva huvudmetaboliterna CC112273 och CC1084037 AUC för ozanimod med 13 respektive 2,5 gånger.

In vitro-studier visade att monoaminoxidas B (MAO-B) står för bildningen av CC112273 (via en intermediär underordnad, aktiv metabolit, RP101075) medan CYP2C8 och oxidreduktaser är involverade i metabolismen av CC112273. CC1084037 bildas direkt från CC112273 och genomgår reversibel metabolism till CC112273. Interkonverteringen mellan dessa båda aktiva metaboliter medieras av karbonylreduktaser (CBR), aldoketoreduktas (AKR) 1C1/1C2 och/eller 3 β - och 11 β -hydroxisteroiddehydrogenas (HSD).

Eliminering

Genomsnittlig (CV%) skenbar oral clearance för ozanimod var cirka 192 l/tim (37 %). Genomsnittlig (CV%) halveringstid ($t_{1/2}$) i plasma för ozanimod var cirka 21 timmar (15 %). Steady state för ozanimod uppnåddes inom sju dagar, och uppskattad ackumuleringskvot efter upprepade oral administrering av 0,92 mg en gång dagligen var cirka 2.

Den modellbaserade genomsnittliga (CV%) effektiva halveringstiden ($t_{1/2}$) av CC112273 var cirka elva dagar (104 %) hos patienter med RMS, med en genomsnittlig (CV%) tid till steady state på cirka 45 dagar (45 %) och en ackumuleringskvot på cirka 16 (101 %), vilket visar att CC112273 dominerar över ozanimod. Plasmanivåerna av CC112273 och dess direkta, interkonverterande metabolit CC1084037 sjönk parallellt i terminalfasen, vilket leder till likartade halveringstider ($t_{1/2}$) för båda metaboliterna. Uppnående av steady state och ackumuleringskvot för CC1084037 förväntas vara likartade som för CC112273.

Efter en peroral engångsdos på 0,92 mg [¹⁴C]-ozanimod återfanns cirka 26 % respektive 37 % av radioaktiviteten i urin och feces och bestod primärt av inaktiva metaboliter. Koncentrationerna av ozanimod, CC112273 och CC1084037 i urin var försumbara, vilket tyder på att renalt clearance inte är en viktig elimineringsväg för ozanimod, CC112273 och CC1084037.

Farmakokinetik i specifika patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

I en studie med fokus på nedsatt njurfunktion var exponeringen (AUC_{last}) för ozanimod och CC112273, efter en peroral engångsdos på 0,23 mg ozanimod, cirka 27 % högre respektive 23 % lägre hos patienter med njursjukdom i slutstadiet (n=8) jämfört med patienter med normal njurfunktion (n=8). Baserat på denna studie hade nedsatt njurfunktion ingen klinisk betydelsefull effekt på farmakokinetiken för ozanimod eller CC112273. Ingen dosjustering behövs vid nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

I en studie med fokus på nedsatt leverfunktion var exponeringen (AUC_{last}) för ozanimod och CC112273, efter en peroral engångsdos på 0,23 mg ozanimod, cirka 11 % lägre respektive 31 % lägre hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A; n=8) jämfört med patienter med normal leverfunktion (n=7). Exponeringen (AUC_{last}) för ozanimod och CC112273 var cirka 27 % högre respektive 33 % lägre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B; n=8) jämfört med patienter med normal leverfunktion (n=8). Dessa skillnader ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla. Farmakokinetiken för ozanimod utvärderades inte hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B). Användning till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Äldre

En populationsfarmakokinetisk analys visade att exponering vid steady state (AUC) för CC112273 hos patienter över 65 år var ungefär 3-4 % högre än hos patienter 45-65 år och 27 % högre än hos vuxna patienter under 45 år. Det är inte någon betydelsefull skillnad i farmakokinetiken hos äldre patienter.

Pediatrik population

Inga data är tillgängliga gällande administrering av ozanimod till barn eller ungdomar (<18 år).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I upprepade toxikologiska studier på möss (upp till 4 veckor), råttor (upp till 26 veckor) och apor (upp till 39 veckor) påverkade ozanimod markant lymfsystemet (lymfopeni, lymfoid atrofi och minskat antikroppssvar) och ökade lungvikten och förekomsten av mononukleära alveolära infiltrat, vilket stämmer överens med dess primära aktivitet vid S1P₁-receptorer (se avsnitt 5.1). Vid nivåer utan observerade biverkningar i kroniska toxicitetsstudier var den systemiska exponeringen för de disproportionerliga aktiva och beständiga humana huvudmetaboliterna CC112273 och CC1084037 (se avsnitt 5.2), och även för det totala humanaktiva substanserna (ozanimod kombinerat med de nämnda metaboliterna), lägre än de som förväntas hos patienter vid den högsta humandosen på 0,92 mg ozanimod.

Genotoxicitet och karcinogenicitet

Ozanimod och dess huvudsakliga aktiva humanmetaboliter visade inte någon genotoxisk risk *in vitro* och *in vivo*.

Ozanimod utvärderades med avseende på karcinogenicitet i bioanalysen på Tg.rasH2-mus under sex månader och den 2-åriga bioanalysen på råttor. I den 2-åriga bioanalysen på råttor förekom inga

behandlingsrelaterade tumörer vid någon dosnivå av ozanimod. Metabolitexponeringen vid den högsta dosen som testades var dock 62 % av exponeringen hos människa för CC112273 och 18 % av exponeringen hos människa för CC1084037 vid den högsta kliniska dosen 0,92 mg ozanimod.

I 6-månadersstudien på Tg.rasH2-mus ökade hemangiosarkom på ett statistiskt signifikant och dosrelaterat sätt. Vid låg dos (8 mg/kg/dag) ökade förekomsten av hemangiosarkom statistiskt signifikant hos handjur, medan den ökade hos både han- och hondjur vid medelhöga och höga doser (25 mg/kg/dag respektive 80 mg/kg/dag) jämfört med samtidiga kontroller. I motsats till hos råttor och människor orsakar S1P₁-receptoragonism hos mus långvarig produktion av placentatillväxtfaktor 2 (*Placental Growth Factor 2*, PLGF2) och följaktligen ihållande vaskulär endotelcellsmittos, som potentiellt leder till artspecifika hemangiosarkom med S1P₁-agonister. S1P₁-receptoragonism relaterad till hemangiosarkom hos möss kan därför vara artspecifik och förväntas inte vara en risk för människor.

Inga andra behandlingsrelaterade tumörer förekom vid någon dos i studien på Tg.rasH2-mus. Vid den lägsta dosen som testades var exponeringen hos Tg.rasH2-möss för de disproportionerliga två huvudsakliga aktiva humanmetaboliterna 2,95 gånger högre (CC112273) respektive 1,4 gånger högre (CC1084037) än exponeringen hos människa vid den högsta kliniska dosen på 0,92 mg ozanimod.

Reproduktionstoxicitet

Ozanimod hade ingen effekt på manlig och kvinnlig fertilitet vid upp till ungefär 150 gånger den systemiska exponeringen för det totala aktiva substanser (kombination av ozanimod och metaboliterna CC112273 och CC1084037) vid den högsta humandosen på 0,92 mg ozanimod.

Embryofetal utveckling påverkades negativt vid behandling av modern med ozanimod, med låga (råttor) eller inga (kaniner) säkerhetsmarginaler, baserat på jämförelse av systemiska exponeringar för totala aktiva substanser, som resulterade i embryonal dödlighet och teratogenicitet (generaliserat ödem/anasarka och malpositionerade testiklar hos råttor, malpositionerade svanskotor och missbildningar av större kärl hos kaniner). De vaskulära fynden hos råttor och kaniner är förenliga med den förväntade S1P₁-farmakologin.

Pre- och postnatal utveckling påverkades inte av administrering av ozanimod upp till 5,6 gånger den systemiska exponeringen för det totala aktiva substanser vid den högsta humandosen på 0,92 mg ozanimod. Ozanimod och metaboliter förekom i råttmjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Kapselhölje

Zeposia 0,23 mg och 0,46 mg
Gelatin
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172).

Zeposia 0,92 mg
Gelatin
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172).

Märkbläck

Shellack (E904)
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol (E1520)
Ammoniaklösning, koncentrerad (E527)
Kaliumhydroxid (E525)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyvinylklorid (PVC)/polyklortrifluoreten (PCTFE)/aluminiumfolie-bliester.

Upptäppningsförpackning: Zeposia 0,23 mg och 0,46 mg

Förpackningsstorlek: 7 hårda kapslar (4 x 0,23 mg, 3 x 0,46 mg).

Underhållsförpackning: Zeposia 0,92 mg

Förpackningsstorlek: 28 eller 98 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Upptärningsförpackning – Zeposia 0,23 mg/0,46 mg hårda kapslar

EU/1/20/1442/001 (förpackningsstorlek: 7 hårda kapslar)

Underhållsförpackning – Zeposia 0,92 mg hårda kapslar

EU/1/20/1442/002 (förpackningsstorlek: 28 hårda kapslar)

EU/1/20/1442/003 (förpackningsstorlek: 98 hårda kapslar)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 maj 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Nederländerna

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Före lansering av Zeposia® måste innehavaren av godkännandet för försäljning i respektive medlemsstat komma överens med den nationella behöriga myndigheten om utbildningsprogrammets innehåll och format, inklusive kommunikationskanaler, distributionsmetoder och andra aspekter.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa i varje medlemsstat där Zeposia säljs att all vårdpersonal som avser att förskriva Zeposia förses med ett informationspaket för vårdpersonal, som innehåller:

- Information om var den senaste produktresumén finns.
- Kontrollista för vårdpersonal.
- Patient-/vårdgivarguide.
- Graviditetsspecifikt påminnelsekort för patienter.

Kontrollista för vårdpersonal

Kontrollistan för vårdpersonal ska innehålla följande viktiga meddelanden:

- Dosupptrappning vid behandlingsstart
 - Behandlingen ska inledas med 0,23 mg en gång dagligen på dag 1-4, därefter ökas dosen till 0,46 mg en gång dagligen på dag 5-7. Efter dosökningen på dag 7 är dosen 0,92 mg en gång dagligen med start dag 8.
- Återinsättning av behandling efter behandlingsavbrott
 - Samma dosupptrappningsregim som beskrivs ovan rekommenderas när behandlingen avbryts under:
 - 1 dag eller mer under de första 14 behandlingsdagarna
 - mer än 7 dagar i följd mellan dag 15 och dag 28 av behandlingen
 - mer än 14 dagar i följd efter dag 28 av behandlingen.
- Om behandlingsavbrottet är kortare än ovan beskrivet ska behandlingen fortsätta med nästa dos som planerat.
- Övervakningskrav vid behandlingsstart:
 - Före första dos
 - Utför EKG (elektrokardiogram) vid baslinjen före den första dosen av Zeposia.
 - Beakta resultat från nyligen taget (inom 6 månader) leverfunktionsprov för nivåer av transaminaser och bilirubin.
 - Beakta resultat från nyligen tagna (inom 6 månader eller efter avslutad föregående behandling) fullständigt blodstatus, inklusive lymfocytantal.
 - Ordna med oftalmologisk bedömning före behandlingsstart med Zeposia hos patienter med diabetes mellitus, uveit eller anamnes på näthinnesjukdom.
 - Ett negativt resultat från graviditetstest hos fertila kvinnor måste bekräftas före behandlingsstart med Zeposia.
 - Till 6 timmar efter första dosen för patienter som kräver observation vid första dosen
 - Hos patienter med vissa befintliga hjärttillstånd (vilofrekvens på <55 slag/minut, andra gradens AV-block [Mobitz typ I] eller en anamnes på hjärtinfarkt eller hjärtsvikt)
 - Övervakning under 6 timmar efter den första dosen av Zeposia för tecken och symtom på symtomatisk bradykardi, med puls- och blodtrycksmätning varje timme.
 - Utför EKG före och i slutet av 6-timmarsperioden av övervakning.
 - Utökad övervakning kan krävas i följande situationer 6 timmar efter att dosen givits, om
 - hjärtfrekvensen är under 45 slag per minut
 - hjärtfrekvensen är det lägsta värdet efter dosen, vilket tyder på att den största sänkningen av hjärtfrekvensen eventuellt inte har inträffat än
 - det finns tecken på en nydebuterad AV-block av andra graden eller högre vid EKG taget 6 timmar efter dosen
 - QTc-intervall på ≥ 500 msec.

- Vid insättning av Zeposia hos patienter med:
 - Anamnes på hjärtstillestånd, cerebrovaskulär sjukdom, okontrollerad hypertoni eller svår obehandlad sömnapné, anamnes på recidiverande synkope eller symtomatisk bradykardi.
 - Befintlig signifikant förlängning av QT-intervall (QTc större än 500 msec) eller andra risker för QT-förlängning, och patienter som står på andra läkemedel än betablockerare och kalciumkanalblockerare som kan förstärka bradykardi.
 - Aktuella antiarytmika av klass Ia (t.ex. kinidin, disopyramid) eller av klass III (t.ex. amiodaron, solatol).

En kardiolog ska konsulteras innan Zeposia sätts in för att fastställa om Zeposia kan sättas in på ett säkert sätt och fastställa lämplig övervakning.
- Försiktighet ska iakttas vid insättning av Zeposia till patienter som tar läkemedel som är kända för att sänka hjärtfrekvensen.
- Zeposia är kontraindicerat till patienter med:
 - Immunbristtillstånd som predisponerar för systemiska opportunistiska infektioner.
 - Svåra aktiva infektioner, aktiva kroniska infektioner såsom hepatit och tuberkulos.
 - Aktiva maligniteter.
 - Svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).
 - Hjärtinfarkt, instabil angina, stroke, transitorisk ischemisk attack, icke kompenserad hjärtsvikt som krävt sjukhusinläggning eller hjärtsvikt av klass III/IV enligt NYHA (New York Heart Association) under de senaste 6 månaderna.
 - Anamnes på eller föreliggande AV-block av andra graden, typ II, AV-block av tredje graden eller sjuk sinusknuta (sick sinus syndrome), såvida patienten inte har en fungerande pacemaker.
 - Under graviditet och hos fertila kvinnor som inte använder en effektiv preventivmetod.
 - Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Zeposia sänker lymfocytvärdet i perifert blod. En fullständig blodcellsräkning ska göras hos alla patienter före insättning (inom 6 månader och efter avslutad tidigare behandling) och övervakas regelbundet under behandlingen med Zeposia. Behandlingen ska avbrytas om lymfocytantalet bekräftas vara $< 0,2 \times 10^9/l$ och återinsättning av Zeposia kan övervägas om värdet uppnår $> 0,5 \times 10^9/l$.
- Zeposia har en immunsuppressiv effekt som utsätter patienten för en risk för infektion, inklusive opportunistiska infektioner, och kan öka risken för att utveckla maligniteter, inklusive i huden. Patienterna ska övervakas noga, särskilt de med samtidigt förekommande tillstånd eller kända faktorer, som tidigare immunsuppressiv behandling. Om denna risk misstänks ska utsättning av behandlingen övervägas från fall till fall.
 - Insättning av behandling till patienter med svår aktiv infektion ska skjutas upp tills infektionen har läkt ut. Behandlingsavbrott under allvarliga infektioner ska övervägas. Antineoplastiska, immunmodulerande eller icke-kortikosteroida immunsuppressiva läkemedel ska inte administreras samtidigt på grund av risken för additiva effekter på immunsystemet.
 - Vaksamhet för basalcellscancer och andra hudcancersjukdomar rekommenderas. Patienterna ska varnas för exponering för solljus utan skydd. Patienterna ska inte samtidigt få ljusterapi med UV-B-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.
- Patienterna ska informeras om att genast rapportera tecken och symtom på infektioner till sin förskrivare under och i upp till 3 månader efter avslutad behandling med Zeposia.
 - Omgående diagnostisk utvärdering ska genomföras hos patienter med infektionssymtom under behandling eller inom 3 månader efter avslutad behandling med Zeposia.
 - Förskrivare ska vara vaksamma på kliniska symtom, inklusive oväntade neurologiska eller psykiatriska symtom eller MR-fynd som tyder på progressiv multifokal

leukoencefalopati. Om progressiv multifokal leukoencefalopati misstänks ska en fullständig fysisk och neurologisk undersökning (inklusive eventuell MR) genomföras och behandlingen med Zeposia ska skjutas upp tills progressiv multifokal leukoencefalopati har uteslutits. Om progressiv multifokal leukoencefalopati bekräftas ska behandlingen med Zeposia avbrytas.

- Levande försvagade vacciner ska undvikas under och upp till 3 månader efter behandling med Zeposia. Kontrollera antikroppsstatus för varicella zoster-virus hos patienter där anamnes på varicella inte bekräftats av vårdpersonal och dokumenterad full kur av varicellavaccination saknas. Om negativt, rekommenderas vaccination mot varicella zoster-virus minst 1 månad före behandlingsstart med Zeposia.
- Zeposia är kontraindicerat under graviditet och hos fertila kvinnor som inte använder en effektiv preventivmetod.
 - Ett negativt graviditetstest måste bekräftas före behandlingsstart hos fertila kvinnor. Det måste upprepas vid lämpliga intervall.
 - Fertila kvinnor ska informeras före behandlingsstart med Zeposia om riskerna för fostret, med hjälp av det graviditetsspecifika patientkortet.
 - Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med Zeposia och under minst 3 månader efter avslutad behandling med Zeposia.
 - Behandling med Zeposia ska avbrytas 3 månader före planerad graviditet.
 - Under behandling får kvinnor inte bli gravida. Om en kvinna blir gravid under behandlingen måste Zeposia sättas ut. Medicinsk rådgivning ska ges angående risken för skadliga effekter på fostret vid Zeposiabehandling och ultraljudsundersökningar ska göras.
 - Sjukdomsaktiviteten kan eventuellt återkomma när behandling med Zeposia avbryts på grund av graviditet eller planerad graviditet.
- Leverfunktionen (transaminas- och bilirubinnivåer) ska övervakas vid månad 1, 3, 6, 9 och 12 under behandlingen med Zeposia och därefter periodiskt.
- Blodtrycket ska kontrolleras regelbundet under behandling med Zeposia.
- Patienter som uppvisar synliga symtom på makulaödem ska utredas och, om bekräftat, ska behandlingen med ozanimod avbrytas. Patienter med diabetes mellitus, uveit eller anamnes på sjukdom i näthinnan ska genomgå en oftalmologisk undersökning före insättning av ozanimod och undersökas med jämna mellanrum under behandlingen.
- Förskrivare ska förse patienter/vårdgivare med patient-/vårdgivarguiden och med det graviditetsspecifika patientkortet.

Patient-/vårdgivarguide

Patient-/vårdgivarguiden ska innehålla följande viktiga meddelanden:

- Vad Zeposia är och hur det fungerar.
- Vad multipel skleros är.
- Vad ulcerös kolit är.
- Patienterna ska läsa bipacksedeln noga innan de påbörjar behandlingen samt spara den ifall de behöver läsa den igen under behandlingen.
- Vikten av att rapportera biverkningar.
- Patienterna ska ta ett EKG vid baslinjen innan de får den första dosen Zeposia.
- Hjärtfrekvensen ska övervakas under minst 6 timmar efter första dosen Zeposia, inklusive puls- och blodtryckskontroller en gång i timmen. Ett EKG före och efter 6 timmar ska också utföras.
- Zeposia ska inte användas om du har haft en hjärtinfarkt, kärlkramp, stroke eller ministroke (transitorisk ischemisk attack, TIA) eller vissa typer av svår hjärtsvikt under de senaste 6 månaderna eller om du haft vissa typer av oregelbunden eller onormal hjärtrytm (arytmi) – din

läkare kommer att kontrollera hjärtat före behandlingsstart. Försiktighet ska iakttas om patienten samtidigt tar andra läkemedel som sänker hjärtfrekvensen. Patienterna ska därför informera alla läkare de besöker om att de behandlas med Zeposia.

- Patienterna ska omedelbart rapportera symtom som tyder på låg hjärtfrekvens (såsom yrsel, illamående eller hjärtklappning) efter den första dosen Zeposia.
- Patienterna ska informera förskrivaren vid behandlingsavbrott, eftersom det initiala dosupptrappningsschemat kan behöva upprepas beroende på varaktigheten för avbrottet och hur lång tid som gått sedan start av behandling med Zeposia.
- Patienterna ska rapportera alla oväntade neurologiska och/eller psykiatriska symtom/tecken (såsom plötslig svår huvudvärk, förvirring, krampfall, progressiv svaghet, klumpighet eller synförändringar) eller ökad neurologisk försämring till läkaren.
- Patienterna rekommenderas att vaccineras mot varicella zoster (vattkoppor) 1 månad innan behandling med Zeposia påbörjas, om patienten inte är skyddad och önskar skydd mot virus.
- Tecken och symtom på infektion, som omedelbart ska rapporteras till förskrivaren under och i upp till 3 månader efter avslutad behandling med Zeposia.
- Eventuella symtom på synförändringar ska omedelbart rapporteras till förskrivaren under och i upp till 3 månader efter avslutad behandling med Zeposia.
- Zeposia får inte användas under graviditet eller av fertila kvinnor som inte använder en effektiv preventivmetod. Fertila kvinnor ska:
 - informeras om de allvarliga riskerna för fostret.
 - uppvisa ett negativt graviditetstest innan de påbörjar behandlingen med Zeposia. Graviditetstest måste upprepas med lämpliga intervall.
 - informeras om kravet att använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och under minst 3 månader efter avslutad behandling med Zeposia.
 - informeras om att sjukdomsaktivitet eventuellt kan återkomma när behandlingen med Zeposia avbryts på grund av graviditet eller planerad graviditet.
 - omedelbart rapportera till förskrivaren eventuell (avsiktlig eller oavsiktlig) graviditet under behandlingen och under minst 3 månader efter avslutad behandling med Zeposia. Ultraljudsundersökningar ska erbjudas vid behov.
- Ett leverfunktionsprov ska tas före behandlingsstart. Leverfunktionen ska övervakas vid månad 1, 3, 6, 9 och 12 under behandlingen med Zeposia och ska göras periodiskt därefter.
- Blodtrycket ska kontrolleras regelbundet under behandlingen med Zeposia.
- Zeposia kan öka risken för hudcancer. Patienterna ska begränsa sin exponering för solljus och UV-ljus (ultraviolett ljus), genom att bära skyddande klädsel och regelbundet applicera solskyddsmedel (med hög solskyddsfaktor).

Graviditetsspecifikt patientkort

Det graviditetsspecifika patientkortet (för fertila kvinnor) ska innehålla följande viktiga meddelanden:

- Zeposia är kontraindicerat under graviditet och hos fertila kvinnor som inte använder en effektiv preventivmetod.
- Rådgivning kommer att ges av läkaren innan behandlingen inleds och därefter med jämna mellanrum vad gäller riskerna med Zeposia för fostret och vilka åtgärder som krävs för att minimera denna risk.
- Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod när de tar Zeposia och under 3 månader efter avslutad behandling.
- Ett graviditetstest måste utföras och negativt resultat bekräftas av förskrivaren före behandlingsstart. Testet måste upprepas med jämna mellanrum.
- Om en kvinna blir gravid under behandlingen måste behandlingen med ozanimod avbrytas. Medicinsk rådgivning ska ges avseende risken för skadliga effekter på fostret förknippade med behandlingen med Zeposia. Ultraljudsundersökningar ska också genomföras.
- Behandlingen med Zeposia måste avbrytas 3 månader före planerad graviditet.
- Sjukdomsaktivitet kan eventuellt återkomma när behandlingen med Zeposia avbryts på grund av graviditet eller planerad graviditet.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Uppträppningsförpackning innehållande 1 veckas behandling

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zeposia 0,23 mg hårda kapslar
Zeposia 0,46 mg hårda kapslar
ozanimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel om 0,23 mg innehåller 0,23 mg ozanimod (som hydroklorid).
Varje hård kapsel om 0,46 mg innehåller 0,46 mg ozanimod (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

Uppträppningsförpackning
Varje förpackning med 7 hårda kapslar för 1 veckas behandlingsschema innehåller:
4 hårda kapslar om 0,23 mg
3 hårda kapslar om 0,46 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oral användning.
Vecka 1
Dag 1–Dag 7
Se plånbokskortet för daglig dos

QR-kod ska inkluderas
www.zeposia-eu-pil.com

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1442/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Zeposia 0,23 mg
Zeposia 0,46 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister för upptrappingsförpackningen

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zeposia 0,23 mg hårda kapslar
Zeposia 0,46 mg hårda kapslar
ozanimod

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Zeposia 0,92 mg hårda kapslar
ozanimod

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel om 0,92 mg innehåller 0,92 mg ozanimod (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

28 hårda kapslar

98 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För oral användning.

QR-kod ska inkluderas

www.zeposia-eu-pil.com

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1442/002 (förpackningsstorlek: 28 hårda kapslar)

EU/1/20/1442/003 (förpackningsstorlek: 98 hårda kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Zeposia 0,92 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zeposia 0,92 mg hårda kapslar
ozanimod

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bristol-Myers Squibb

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Zeposia 0,23 mg hårda kapslar

Zeposia 0,46 mg hårda kapslar

Zeposia 0,92 mg hårda kapslar

ozanimod

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Zeposia är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Zeposia
3. Hur du tar Zeposia
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Zeposia ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Zeposia är och vad det används för

Zeposia innehåller den aktiva substansen ozanimod som tillhör en grupp läkemedel som kan minska antalet vita blodkroppar (lymfocyter) som cirkulerar fritt i kroppen.

Zeposia används för följande sjukdomar:

- Multipel skleros
- Ulcerös kolit

Multipel skleros

Zeposia är avsett för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) som har aktiv sjukdom.

- Multipel skleros (MS) är en sjukdom där immunsystemet (kroppens försvar, inklusive vita blodkroppar) felaktigt angriper det skyddande hölje som omger nerverna i hjärnan och ryggmärgen. Detta hindrar nerverna från att fungera som de ska och kan leda till symtom såsom domningar, gångsvårigheter och problem med syn och balans.
- Vid skovvis förlöpande multipel skleros följs angreppen på nervcellerna av perioder av tillfrisknande. När skovet är över kan symtomen försvinna helt, men vissa besvär kan också kvarstå.

Zeposia bidrar till att skydda nerverna mot angrepp av immunsystemet genom att hindra vissa vita blodkroppar från att nå fram till hjärnan och ryggmärgen, där de kan orsaka inflammation och skada nervernas skyddande hölje.

Ulcerös kolit

Zeposia används för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit.

- Ulcerös kolit är en inflammatorisk sjukdom i tarmen. Om du har ulcerös kolit kommer du först få andra mediciner. Om du inte svarar tillräckligt bra eller inte tål dessa mediciner, kan du få Zeposia för att minska tecken och symtom på din sjukdom.

Zeposia bidrar till att minska inflammationen vid ulcerös kolit genom att hindra vissa vita blodkroppar från att ta sig till tarmen.

2. Vad du behöver veta innan du tar Zeposia

Ta inte Zeposia:

- om du är allergisk mot ozanimod eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har fått veta att du har ett kraftigt nedsatt immunförsvar
- om du har haft hjärtinfarkt, kärlkramp, stroke eller ministroke (transitorisk ischemisk attack, TIA) eller vissa typer av svår hjärtsvikt under de senaste 6 månaderna
- om du har vissa typer av oregelbunden eller onormal hjärtrytm (arytmi) – din läkare kommer att kontrollera ditt hjärta före behandlingsstart
- om du har en svår infektion, t.ex. leverinflammation eller tuberkulos
- om du har cancer
- om du har svåra leverbesvär
- om du är gravid eller kan bli gravid (är fertil) och inte använder någon effektiv preventivmetod.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Zeposia:

- om du har långsam hjärtfrekvens eller om du tar eller nyligen har tagit läkemedel som sänker hjärtfrekvensen (t.ex. betablockerare eller kalciumkanalblockerare)
- om du har obehandlade svåra andningsproblem under sömnen (svår sömnapné)
- om du har leverbesvär
- om du har en infektion
- om du har låga nivåer av en typ av vita blodkroppar som kallas lymfocyter
- om du aldrig har haft, eller är osäker på om du har haft, vattkoppor
- om du nyligen har vaccinerat dig eller planerar att vaccinera dig
- om du eller andra märker försämring av dina MS-symtom samt eventuella nya eller obekanta symtom. Detta kan bero på en sällsynt infektion i hjärnan som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).
- om du någon gång har haft synstörningar eller andra tecken på ansamling av vätska i den centrala delen av näthinnan, gula fläcken (ett tillstånd som kallas makulaödem)
- om du har en inflammation i ögat (uveit)
- om du har diabetes (vilket kan orsaka problem med ögonen)
- om du har en svår lungsjukdom (lungfibros eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom, KOL).

Innan du börjar ta Zeposia kommer läkaren att kontrollera ditt hjärta med ett EKG (elektrokardiogram). Om du har vissa hjärtsjukdomar kommer läkaren att övervaka dig i minst 6 timmar efter den första dosen.

Då Zeposia kan höja blodtrycket, kan din läkare vilja kontrollera ditt blodtryck regelbundet.

Medan du tar Zeposia (och upp till tre månader efter att du har slutat att ta läkemedlet) kan du ha lättare för att få en infektion. Om du redan har en infektion kan den förvärras. Kontakta läkare om du får en infektion.

Om du får symtom i form av synstörningar, tilltagande (progressiv) svaghet, klumpighet, minnesförlust eller förvirring, eller om du har MS och du tror att din sjukdom gradvis försämras under behandlingen med Zeposia, kontakta omedelbart läkare. Dessa symtom kan bero på en sällsynt infektion i hjärnan som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) som kan leda till allvarlig funktionsnedsättning eller död.

Om du får symtom i form av svår huvudvärk, förvirring, kramper (anfall) eller synbortfall under behandlingen med Zeposia, kontakta omedelbart läkare. Dessa symtom kan bero på ett tillstånd som kallas posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES).

Då Zeposia kan öka risken för hudcancer ska du begränsa exponeringen för solljus och UV-ljus (ultraviolett ljus) genom att bära skyddande klädsel och regelbundet applicera solskyddsmedel (med hög solskyddsfaktor).

Fertila kvinnor

Zeposia kan skada det ofödda barnet om det används under graviditet. Innan du påbörjar behandlingen med Zeposia kommer läkaren att förklara risken för dig och be dig göra ett graviditetstest för att säkerställa att du inte är gravid. Läkaren kommer att ge dig ett kort som förklarar varför du inte ska bli gravid när du tar Zeposia. Kortet förklarar också vad du ska göra för att undvika att bli gravid när du tar Zeposia. Du måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och under 3 månader efter avslutad behandling (se avsnitt "Graviditet och amning").

Om något av detta gäller dig ska du tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Zeposia.

Förvärrad MS efter avslutad behandling med Zeposia

Tala genast om för läkaren om du tror att din MS förvärras efter att du avslutat behandlingen med Zeposia (se "Om du slutar att ta Zeposia" i avsnitt 3).

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn eller ungdomar under 18 år. Detta beror på att läkemedlet inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Zeposia

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta på grund av att Zeposia kan påverka hur andra läkemedel verkar. Vissa läkemedel kan även påverka hur Zeposia verkar.

Innan du tar Zeposia ska du i synnerhet tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit något av följande läkemedel:

- läkemedel som hämmar eller förändrar immunsystemet (t.ex. ciklosporin)
- läkemedel som används för att behandla MS såsom alemtuzumab, beta-interferon, dimetylfumarat, glatirameracetat, mitoxantron, natalizumab eller teriflunomid
- läkemedel som används för att behandla ulcerös kolit såsom azatioprin och 6-merkaptopurin
- gemfibrozil för att sänka nivåerna av fetter eller kolesterol i blodet
- klopidogrel, ett läkemedel som används för att förhindra att blodet koagulerar (levrar sig)
- rifampicin, ett antibiotikum för att behandla tuberkulos och andra allvarliga infektioner
- läkemedel som kallas monoaminoxidashämmare för att behandla depression (t.ex. fenelzin) eller Parkinsons sjukdom (t.ex. selegilin)

- läkemedel som sänker hjärtfrekvensen (som betablockerare eller kalciumkanalblockerare)
- vissa typer av vacciner. Levande försvagade vacciner ska undvikas under behandlingen och i 3 månader efter behandlingen med Zeposia.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Använd inte Zeposia under graviditet, om du planerar att skaffa barn eller om du kan bli gravid och inte använder en effektiv preventivmetod. Om Zeposia används under graviditet finns det risk för skador på det ofödda barnet. Om du kan bli gravid kommer läkaren att informera dig om denna risk, innan du påbörjar behandlingen med Zeposia. Du kommer också att få göra ett graviditetstest för att säkerställa att du inte är gravid. Du måste använda en effektiv preventivmetod när du tar Zeposia och under minst 3 månader efter att du slutat ta det. Rådfråga din läkare om tillförlitliga preventivmetoder.

Din läkare kommer att ge dig ett kort som förklarar varför du inte ska bli gravid medan du tar Zeposia.

Informera läkaren omedelbart om du blir gravid under behandlingen med Zeposia. Läkaren kommer att besluta att avbryta behandlingen (se *"Om du slutar att ta Zeposia"* i avsnitt 3). Särskild mödravårdsövervakning kommer att utföras.

Amning

- Du ska inte amma när du tar Zeposia. Zeposia kan passera över i bröstmjölk och det finns en risk för allvarliga biverkningar hos barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Zeposia har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Zeposia innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Zeposia

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

När du börjar ta Zeposia ska du ta en låg dos och gradvis trappa upp dosen för att minska eventuell sänkning av hjärtfrekvensen.

- Du får en upptrappningsförpackning som hjälper dig att starta behandlingen på detta sätt. Den innehåller:
 - 4 ljusgrå kapslar, som innehåller 0,23 mg ozanimod. Du tar en av dessa på dag 1 till 4 av behandlingen.
 - 3 ljusgrå och orangefärgade kapslar, som innehåller 0,46 mg ozanimod. Du tar en av dessa på dag 5, 6 och 7.
- På dag 8 och därefter, när du har avslutat upptrappningsförpackningen, kommer du att gå över till en vanlig förpackning med orangefärgade kapslar som innehåller den rekommenderade dosen på 0,92 mg ozanimod. Du kommer att fortsätta regelbunden behandling med en kapsel på 0,92 mg dagligen.

Hur du tar Zeposia

- Zeposia är avsett för oral användning (tas via munnen).
- Svälj kapslarna hela.
- Du kan ta dem med eller utan mat.

Om du har tagit för stor mängd av Zeposia

Om du har tagit för stor mängd av Zeposia ska du omedelbart kontakta läkare eller uppsöka sjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen och denna bipacksedel.

Om du har glömt att ta Zeposia

- Om du har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Om du glömt att ta dosen hela dagen, hoppar du över den glömda dosen och tar nästa dos som vanligt vid den tidpunkt du normalt skulle ha tagit den.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.
- Om du glömmer en eller flera doser under de första 14 dagarna efter påbörjad behandling med Zeposia, tala med din läkare om hur du återupptar behandlingen.

Om du slutar att ta Zeposia

- Sluta inte att ta Zeposia utan att först diskutera med läkare.
- Tala med din läkare om hur du återupptar behandlingen, om du har slutat att ta Zeposia:
 - i 1 dag eller mer under de första 14 behandlingsdagarna
 - i mer än sju dagar i följd mellan dag 15 och dag 28 i behandlingen
 - i mer än 14 dagar i följd efter dag 28 i behandlingen.

Du kommer att behöva börja med ”upptrappingsförpackningen” igen.

Zeposia kommer att finnas kvar i din kropp i upp till 3 månader efter att du slutat ta läkemedlet. Antalet vita blodkroppar (antalet lymfocyter) kan också fortsätta vara lågt under denna tid och biverkningarna som beskrivs i denna bipacksedel kan fortfarande förekomma (se ”Eventuella biverkningar” i avsnitt 4).

Tala genast om för läkaren om du tror att din MS förvärras efter att du avslutat behandlingen med Zeposia.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal om du får någon av nedanstående biverkningar:

- **Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare
 - långsam hjärtfrekvens
 - urinvägsinfektion
 - förhöjt blodtryck
- **Mindre vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare
 - allergisk reaktion – tecken på detta kan t.ex. vara hudutslag.

- **Sällsynta:** kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare
 - infektion i hjärnan som kallas progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (se avsnitt 2).

Andra biverkningar

Tala med läkare eller apotekspersonal om du märker några av följande biverkningar:

- **Mycket vanliga:** kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare
 - infektioner i näsan eller näsborrarna, näshålan, munnen, svalget (farynx) eller struphuvudet (larynx) orsakad av virus
 - låga nivåer av en typ av vita blodkroppar som kallas lymfocyter
- **Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare
 - inflammation i svalget (faryngit)
 - luftvägsinfektion (tecken på infektion i lungorna)
 - herpes zoster (bältros)
 - herpes simplex eller munsår (munherpes)
 - huvudvärk
 - blodtrycksfall
 - svullnad, särskilt av fotleder och fötter, till följd av vätskeansamling (perifert ödem)
 - förhöjda leverenzymvärden i blodprover (ett tecken på leverbesvär) eller gul pigmentering av huden, slemhinna eller ögon (gulsot)
 - påverkad lungfunktion som kan leda till andnöd
- **Mindre vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare
 - dimsyn (makulaödem)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt [via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Zeposia ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på blistret och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras vid högst 25 °C.
- Använd inte detta läkemedel om förpackningen är skadad eller ser ut att ha varit utsatt för manipulation.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ozanimod.
 - *Zeposia 0,23 mg hårda kapslar*
Varje hård kapsel innehåller 0,23 mg ozanimod (som hydroklorid).
 - *Zeposia 0,46 mg hårda kapslar*
Varje hård kapsel innehåller 0,46 mg ozanimod (som hydroklorid).

- *Zeposia 0,92 mg hårda kapslar*
Varje hård kapsel innehåller 0,92 mg ozanimod (som hydroklorid).
- Övriga innehållsämnen är
 - *Kapselinnehåll:*
Mikrokristallin cellulosa, kolloidal vattenfri kiseldioxid, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat.
 - *Kapselhölje:*
 - Varje 0,23 mg kapsel innehåller gelatin, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172).
 - Varje 0,46 mg kapsel innehåller gelatin, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172).
 - Varje 0,92 mg kapsel innehåller gelatin, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172).
 - *Märkbläck:* svart järnoxid (E172), shellack (E904), propylenglykol (E1520), koncentrerad ammoniaklösning (E527) och kaliumhydroxid (E525)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Zeposia 0,23 mg hård kapsel, 14,3 mm lång, har en ljusgrå, opak (ogenomskinlig) överdel och underdel, märkt med "OZA" på överdelen och "0.23 mg" på underdelen med svart bläck.
- Zeposia 0,46 mg hård kapsel, 14,3 mm lång, har en orange, opak överdel och ljusgrå underdel, märkt med "OZA" på överdelen och "0.46 mg" på underdelen med svart bläck.
- Zeposia 0,92 mg hård kapsel, 14,3 mm lång, har en orange, ogenomskinlig överdel och underdel, märkt med "OZA" på överdelen och "0.92 mg" på underdelen med svart bläck.

Förpackningsstorlekar

- "Upptappingsförpackning" är en plånboksförpackning innehållande 7 hårda kapslar: 4 x 0,23 mg hårda kapslar och 3 x 0,46 mg hårda kapslar.
- Förpackningar innehållande 28 x 0,92 mg hårda kapslar eller 98 x 0,92 mg hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Detaljerad och uppdaterad information om detta läkemedel får du genom att skanna QR-koden på ytterförpackningen med en smarttelefon. Samma information finns också på följande URL:

www.zeposia-eu-pil.com.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.