

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeposia 0,23 mg kovat kapselit
Zeposia 0,46 mg kovat kapselit
Zeposia 0,92 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Zeposia 0,23 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää otsanimodihydrokloridia määrän, joka vastaa 0,23 mg:aa otsanimodia.

Zeposia 0,46 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää otsanimodihydrokloridia määrän, joka vastaa 0,46 mg:aa otsanimodia.

Zeposia 0,92 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää otsanimodihydrokloridia määrän, joka vastaa 0,92 mg:aa otsanimodia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli

Zeposia 0,23 mg kovat kapselit

Vaaleanharmaa läpinäkymätön kova kapseli, 14,3 mm, jonka yläosaan on painettu mustalla painomusteella ”OZA” ja alaosaan ”0.23 mg”.

Zeposia 0,46 mg kovat kapselit

Runko-osastaan läpinäkymätön vaaleanharmaa ja yläosastaan läpinäkymätön oranssi kova kapseli, 14,3 mm, jonka yläosaan on painettu mustalla painomusteella ”OZA” ja alaosaan ”0.46 mg”.

Zeposia 0,92 mg kovat kapselit

Oranssi läpinäkymätön kova kapseli, 14,3 mm, jonka yläosaan on painettu mustalla painomusteella ”OZA” ja alaosaan ”0.92 mg”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Multippeliskleroosi

Zeposia on tarkoitettu aaltomaisesti etenevää multippeliskleroosia (RRMS) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, kun tauti on aktiivinen ja aktiivisuus on vahvistettu kliinisesti tai kuvantamalla.

Haavainen paksusuolitulehdus

Zeposia on tarkoitettu keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, kun vaste tavanomaiseen hoitoon tai biologiseen lääkkeeseen on ollut riittämätön; kun vaste on hävinnyt; tai kun potilas ei ole sietänyt joko tavanomaista hoitoa tai biologista lääkettä.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa multipeliskleroosin (MS-taudin) tai haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Otsanimodilääkitys on nostettava hoitotasolle vähitellen, ja annoksen suurentaminen päivinä 1–7 esitetään seuraavassa taulukossa 1. Seitsemän päivää kestävä annoksen nostamisen jälkeen suositeltu annos on 0,92 mg otsanimodia kerran vuorokaudessa päivästä 8 eteenpäin.

Taulukko 1: Annoksen nostaminen hoitotasolle

Päivät 1–4	0,23 mg kerran vuorokaudessa
Päivät 5–7	0,46 mg kerran vuorokaudessa
Päivä 8 ja siitä eteenpäin	0,92 mg kerran vuorokaudessa

Hoidon aloittaminen uudelleen keskeyttämisen jälkeen

Annos tulee nostaa hoitotasolle vähitellen edellä kuvatulla tavalla (Taulukko 1) myös silloin, jos hoito keskeytyy

- yhden tai useamman vuorokauden ajaksi hoidon ensimmäisten 14 päivän aikana.
- yli 7 peräkkäisen vuorokauden ajaksi, kun hoidossa on meneillään päivät 15–28.
- yli 14 peräkkäisen vuorokauden ajaksi, kun hoitoa on jatkunut yli 28 päivää.

Jos hoito keskeytyy yllä mainittua lyhyemmäksi ajaksi, hoitoa jatketaan ottamalla seuraava annos suunnitellusti.

Erityisryhmät

Yli 55-vuotiaat aikuiset ja iäkkäät

Yli 55-vuotiaiden RRMS-potilaiden ja 65-vuotiaiden ja tätä vanhempien haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden hoidosta on saatavilla niukasti tietoa. Annosta ei tarvitse muuttaa yli 55-vuotiaille potilaille. Yli 55-vuotiaiden MS-potilaiden ja yli 65-vuotiaiden haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, koska tietoa on saatavilla niukasti ja koska haittavaikutusten riski on suurentunut tässä potilasryhmässä, etenkin pitkäaikaisessa hoidossa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa kroonista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A tai B) sairastaville potilaille suositellaan annoksen nostamista hoitotasolle seitsemän päivän aikana ja tämän jälkeen 0,92 mg:n annoksen ottamista kerran päivässä joka toinen päivä (ks. kohta 5.2).

Otsanimodia ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Sen vuoksi potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C), ei pidä hoitaa otsanimodilla (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Zeposia-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Kapselit voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Immuunipuutostila, joka altistaa systeemisille opportunistisille infektioille (ks. kohta 4.4).
- Potilaalla on ollut viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana sydäninfarkti, epästabiili angina pectoris, aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), sairaalahoitoa vaatinut kompensoimaton sydämen vajaatoiminta tai NYHA (New York Heart Association) -luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta.
- Potilaalla on tai on ollut toisen asteen eteis-kammiokatkos (AV-blokki) tyyppiä 2, kolmannen asteen AV-blokki tai sairas sinus -oireyhtymä, paitsi jos potilaalla on toimiva tahdistin.
- Vaikeat aktiiviset infektiot, aktiiviset krooniset infektiot, kuten hepatiitti ja tuberkuloosi (ks. kohta 4.4).
- Aktiiviset maligniteetit.
- Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C).
- Raskausaika ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bradyarytmia

Otsanimodihoidon aloittaminen

Ennen otsanimodihoidon aloittamista potilailta on otettava sydänsähkökäyrä (EKG) mahdollisten aiempien sydämen poikkeavuuksien havaitsemiseksi. Ensimmäisen annoksen valvontaa suositellaan, jos potilaalla on ennestään tiettyjä sairauksia (ks. jäljempänä).

Otsanimodilääkityksen aloittaminen saattaa aiheuttaa ohimeneviä sykkeen laskuja (ks. kohdat 4.8 ja 5.1), ja siksi annoksen kokoa on aluksi suurennettava vähitellen, kunnes päivänä 8 saavutetaan ylläpitoannos (0,92 mg) (ks. kohta 4.2).

Kun otsanimodi aloitettiin 0,23 mg:n annoksella, sykkeen lasku alkoi tunnilla 4, laskun keskiarvo oli suurimmillaan tunnilla 5 ja syke palasi lähtötason paikkeille tunnilla 6. Kun annoksen suurentamista jatkettiin, sykkeissä ei havaittu kliinisesti merkitsevää laskua. Tutkimuksessa ei havaittu sykkeitä, jotka olisivat olleet alle 40 iskua minuutissa. Tarvittaessa otsanimodin aiheuttamaa sykkeen laskua voi korjata atropiinin tai isoprenaliinin parenteraalisilla annoksilla.

Sykettä laskevan vaikutuksen mahdollisen kumuloitumisen vuoksi on oltava varovainen, kun otsanimodihoidon aloitetaan potilaalle, jolla on beetasalpaaja- tai kalsiuminestäjälääkitys (esim. diltiatseemi ja verapamiili). Beetasalpaaja- ja kalsiuminestäjälääkityksen voi aloittaa potilaille, jotka saavat otsanimodia vakioannoksena.

Otsanimodin samanaikaista antamista ei ole tutkittu potilailla, jotka saavat beetasalpaajaa yhdessä kalsiuminestäjän kanssa (ks. kohta 4.5).

Ensimmäisen annoksen valvonta potilailla, joilla on ennestään tiettyjä sydänsairauksia

Koska otsanimodin aloittamiseen liittyy riski ohimenevistä sykkeen laskuista, on suositeltavaa tarkkailla potilaan tilaa ensimmäisen annoksen yhteydessä 6 tuntia oireilevan bradykardian oireiden ja merkkien varalta, mikäli potilaan leposyke on alle 55 iskua minuutissa, potilaalla on toisen asteen

eteis-kammiokatkos [tyyppiä Mobitz 1] tai potilaalla on aiemmin ollut sydäninfarkti tai sydämen vajaatoimintaa (ks. kohta 4.3).

Potilaan tilaa tulee tarkkailla mittaamalla potilaan syke ja verenpaine tunnin välein tämän 6 tunnin jakson aikana. EKG:n ottamista ennen tätä 6 tunnin jaksoa ja sen päätteeksi suositellaan.

Potilaan tarkkailua suositellaan jatkettavan, jos 6 tunnin kuluttua annoksesta

- potilaan syke on alle 45 iskua minuutissa
- potilaan syke on alimmillaan sitten annoksen antamisen, mikä viittaa siihen, ettei sykkeen suurin lasku ole välttämättä vielä tapahtunut
- kuusi tuntia annoksen jälkeen otetussa EKG:ssä näkyy viitteitä uuden toisen tai korkeamman asteen eteis-kammiokatkoksen ilmenemisestä
- QTc-väli on ≥ 500 ms.

Tällöin on aloitettava asianmukainen hoito, ja potilaan tarkkailua on jatkettava, kunnes oireet/löydökset ovat korjaantuneet. Jos lääketieteellinen hoito on tarpeen, tarkkailua tulee jatkaa yön yli, ja 6 tunnin tarkkailujakso on toistettava toisen otsanimodiannoksen jälkeen.

Kardiologia on konsultoitava ennen otsanimodihoidon aloittamista sen selvittämiseksi, voidaanko otsanimodihoito aloittaa turvallisesti, ja sopivan seurantastrategian määrittämiseksi potilaille, joilla on

- anamneesissa sydämenpysähdys, aivoverisuonisairaus, kontrolloimaton hypertensio tai vaikea hoitamaton uniapnea, aikaisemmin esiintynyttä toistuvaa pyörtyilemistä tai oireilevaa bradykardiaa
- aiempi merkittävä QT-välin pidentyminen (QTc yli 500 ms) tai muita QT-välin pidentymisen riskejä, tai potilaalla on muunlainen bradykardiaa mahdollisesti aiheuttava lääkitys kuin beetasalpaaja tai kalsiuminestäjä
- Otsanimodin antamista ei ole tutkittu luokan Ia (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkitystä saavilla potilailla. Nämä rytmihäiriölääkkeet on liitetty kääntyvien kärkien takykardiatapauksiin potilailla, joilla on bradykardia.

Maksavaurio

Aminotransferaasi-, gammaglutamyyli transferaasi (GGT)- ja bilirubiiniarvojen nousua on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet otsanimodihoitoa (ks. kohta 4.8).

Markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa on esiintynyt kliinisesti merkittävää maksavauriota potilailla, jotka ovat saaneet otsanimodihoitoa. Maksavaurion merkkejä, kuten seerumin maksaentsyymiarvojen ja kokonaisbilirubiiniarvojen nousua, on esiintynyt jo 10 vuorokauden sisällä ensimmäisen annoksen jälkeen. Vaikea maksavaurio voi johtaa maksansiirron tarpeeseen (ks. kohta 4.8).

Ennen otsanimodihoidon aloittamista on varmistettava, että saatavilla on ajantasaiset (viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana mitatut) transaminaasi- ja bilirubiiniarvot. Jos kliinisiä oireita ei ilmene, maksan transaminaasien ja bilirubiinin arvoja on seurattava hoidon aikana kuukausina 1, 3, 6, 9 ja 12 sekä siitä eteenpäin säännöllisin väliajoin. Jos maksan transaminaasit nousevat tasolle, joka on viitevälin ylärajaan verrattuna viisinkertainen, arvoja, myös seerumin bilirubiinin ja alkalisen fosfataasin (ALP) arvoja, on seurattava tiheämmin. Jos vahvistetaan, että maksan transaminaasiarvot ovat yli viisinkertaiset viitevälin ylärajaan nähden tai vähintään kolminkertaiset ja samalla esiintyy yli kaksinkertaisia seerumin bilirubiiniarvoja viitevälin ylärajaan nähden, otsanimodihoito on keskeytettävä ja sitä voidaan jatkaa vasta, kun maksan transaminaasiarvot palaavat normaaleiksi (myös jos vaihtoehtoinen maksan toimintahäiriön syy löydetään).

Jos potilaalle tulee maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita, kuten selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, väsymystä, ruokahaluttomuutta tai keltaisuutta ja/tai virtsan tummuutta, potilaalta tulee mitata maksaentsyymit. Jos tulokset vahvistavat merkittävän maksavaurion, on otsanimodihoito keskeytettävä. Hoidon jatkaminen riippuu siitä, todetaanko maksavaurion

aiheuttajaksi jokin muu syy kuin otsanimodilääkitys, sekä siitä, ylittävätkö hoidon jatkamisen hyödyt maksan toimintahäiriön uusiutumisen riskit.

Otsanimodilääkitystä saavilla potilailla, joilla on aiempi maksasairaus, saattaa olla suurentunut maksaentsyymiarvojen kohoamisen riski (ks. kohta 4.2).

Otsanimodia ei ole tutkittu potilailla, joilla on aiemmin todettu vaikea maksavaurio (Child-Pugh-luokka C), eikä sitä pidä antaa tällaisille potilaille (ks. kohta 4.3).

Immunosuppressiiviset vaikutukset

Otsanimodilla on immuunivastetta heikentävä vaikutus, joka altistaa potilaat infektoriskille, opportunistiset infektiot mukaan luettuna, ja saattaa suurentaa maligniteettien, myös ihosyöpien, kehittymisen riskiä. Lääkärin tulee tarkkailla potilasta huolellisesti, etenkin jos potilaalla on yhtäaikaaisesti esiintyviä sairautentiloja tai tunnettuja tilanteeseen vaikuttavia tekijöitä, kuten aiemmin saatu immunosuppressiivinen hoito. Jos potilasta epäillään riskitapaukseksi, lääkärin on harkittava hoidon lopettamista tapauskohtaisesti (ks. kohta 4.3).

Infektiot

Otsanimodi aiheuttaa perifeeristen veren lymfosyyttien määrän keskimääräistä vähenemistä noin 45 prosenttiin lähtöarvoista, mikä johtuu korjautuvasta lymfosyyttien pidätyksestä imukudoksiin. Sen vuoksi otsanimodi saattaa suurentaa infektiotilaa (ks. kohta 4.8).

Ennen otsanimodihoidon aloittamista potilaalta on otettava ajantasainen (ts. viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana taikka aiemman MS-taudin tai haavaisten paksusuolitulehduksen lääkehoidon lopettamisen jälkeen mitattu) täydellinen verenkuva (TVK), joka sisältää myös lymfosyyttien määrän.

Täydellisen veren kuvan arvioimista suositellaan säännöllisin väliajoin myös hoidon aikana. Jos tuloksista vahvistetaan, että lymfosyyttien absoluuttinen määrä on $< 0,2 \times 10^9/l$, otsanimodihoidon keskeytettävä kunnes määrä palaa tasolle $> 0,5 \times 10^9/l$, jolloin otsanimodilääkityksen aloittamista uudelleen voidaan harkita.

Jos potilaalla on jokin aktiivinen infektio, otsanimodihoidon aloittamista tulee lykätä, kunnes infektio on poistunut.

Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan infektion oireista viipymättä lääkärille. Jos potilaalla esiintyy infektion oireita hoidon aikana, lääkärin on hyödynnettävä tehokkaita diagnosti- ja hoitostrategioita. Jos potilas saa vakavan infektion, on harkittava otsanimodihoidon keskeyttämistä.

Koska otsanimodin eliminaatioon voi kulua hoidon lopettamisen jälkeen enintään 3 kuukautta, seuranta infektioiden varalta tulee jatkua koko tuon ajan.

Aiempi tai samanaikainen hoito antineoplastisilla, ei-kortikosteroidisilla immunosuppressiivisilla tai immuunivastetta muuntavilla lääkkeillä

Kliinisissä MS-tutkimuksissa ja haavaisten paksusuolitulehduksen kliinisissä tutkimuksissa otsanimodia saaville potilaille ei saanut antaa MS-tautiin ja haavaiseen paksusuolitulehdukseen samaan aikaan antineoplastista tai ei-kortikosteroidista immunosuppressiivista hoitoa (esim. atsatiopriinia ja 6-merkaptopuriinia haavaisten paksusuolitulehduksen hoitoon) taikka immuunivastetta muuntavaa hoitoa. On odotettavaa, että tällaisten lääkkeiden samanaikainen käyttö yhdessä otsanimodin kanssa lisää immunosuppression riskiä, ja samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Haavaisten paksusuolitulehduksen kliinisissä tutkimuksissa kortikosteroidien samanaikainen käyttö oli sallittua, eikä tämä näyttänyt vaikuttavan otsanimodin turvallisuuteen tai tehoon. Pitkäaikaista tietoa otsanimodin ja kortikosteroidien yhteiskäytöstä on kuitenkin rajoitetusti. Kun hoitoa vaihdetaan jostakin toisesta immunosuppressiivisesta lääkkeestä otsanimodiin, on huomioitava lääkkeen

puoliintumisaika ja vaikutustapa lisääntyvän immunosuppressiivisen vaikutuksen välttämiseksi samalla, kun minimoidaan sairauden uudelleenaktivoitumisen riski. Yleensä otsanimodilääkityksen voi aloittaa välittömästi interferonihoidon (IFN) tai glatirameerihoidon lopettamisen jälkeen.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia on aivojen opportunistinen virusinfektio, jonka aiheuttaa John Cunningham -virus (JCV). PML:ää esiintyy tyypillisesti immuunipuutteisilla potilailla, ja se saattaa johtaa kuolemaan tai vaikeaan vammautumiseen. PML:ää on raportoitu potilailla, jotka saavat hoitoa otsanimodilla (ks. kohta 4.8). JCV-infektion aiheuttamaan PML:ään on liitetty joitakin riskitekijöitä (esim. hoito useilla immunosuppressanteilla, potilaan vaikea immuunipuutos). PML:ään liittyviä tyypillisiä oireita on monenlaisia, ja ne voivat edetä joko päivien tai viikkojen aikana. Oireisiin lukeutuvat etenevä heikkous kehon toisella puolella tai kömpelyys raajoissa, näköhäiriöt sekä muutokset ajattelussa, muistissa ja orientaatioissa, mikä aiheuttaa sekavuutta ja muutoksia persoonallisuudessa.

Lääkärien tulee tarkkailla potilaita PML:ään viittaavien kliinisten oireiden tai magneettikuvauslöydösten varalta. Magneettikuvauslöydökset saattavat edeltää kliinisiä merkkejä tai oireita. PML:ää epäiltäessä otsanimodihoito on keskeytettävä, kunnes PML on suljettu pois. Jos PML vahvistetaan, otsanimodihoito on lopetettava.

Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymää (IRIS) on raportoitu S1P-reseptorien muuntajilla hoidetuilla MS-potilailla, joille kehittyi PML ja joiden hoito siksi keskeytettiin. IRIS merkitsee potilaan tilan kliinistä huononemista, joka voi tapahtua nopeasti, johtaa vakaviin neurologisiin komplikaatioihin tai kuolemaan ja johon liittyy usein tyypillisiä muutoksia magneettikuvissa. IRIS-oireyhtymän kehittymisaika PML-potilailla oli yleensä viikoista kuukausiin S1P-reseptorien muuntajien käytön keskeyttämisen jälkeen. IRIS-oireyhtymän kehittymistä on tarkkailtava ja siihen liittyvän tulehduksen asianmukainen hoito aloitettava.

Rokotukset

Kliinisiä tietoja rokotusten tehosta ja turvallisuudesta otsanimodia käyttävillä potilailla ei ole saatavilla. Eläviä, heikennettyjä rokotteita tulee välttää otsanimodihoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Jos potilas tarvitsee eläviä, heikennettyjä rokotteita, ne tulee antaa vähintään 1 kuukausi ennen otsanimodihoidon aloittamista. On suositeltavaa antaa vesirokkovirusrokotus (VZV) ennen otsanimodihoidon aloittamista potilaille, joilla immunitettia vesirokkovirukselle ei ole vahvistettu.

Ihokasvaimet

Puolet kontrolloiduissa vaiheen 3 MS-tutkimuksissa otsanimodihoidon yhteydessä raportoiduista kasvaimista oli ei-melanoomatyypisiä ihosyöpiä. Tyvisolusyöpä oli yleisin ihokasvain, ja sen raportoitu ilmaantuvuus otsanimodia saaneissa yhdistetyissä ryhmissä (0,2 %, 3 potilasta) oli samaa luokkaa kuin IFN β -1a -hoitoa saaneissa ryhmissä (0,1 %, 1 potilas).

Haavaisen paksusuolitulehduksen kliinisissä kontrolloiduissa tutkimuksissa otsanimodihoitoa saaneista potilaista yhdellä (0,2 %) oli ihon levyepiteelisyöpä induktiojaksolla ja yhdellä (0,4 %) tyvisolusyöpä ylläpitohoitojaksolla. Lumevalmistetta saaneilla potilailla ei ollut tapahtumia.

Koska pahanlaatuisten ihokasvainten riski on olemassa, otsanimodihoitoa saavia potilaita on kehoitettava välttämään altistumista auringonvalolle ilman suojaa. Näille potilaille ei saa antaa samanaikaisesti valohoitoa UV-B-säteillä eikä PUVA-fotokemoterapiaa.

Makulan turvotus

Potilailla, joilla oli aiempia riskitekijöitä tai komorbiditeetteja, havaittiin otsanimodihoidon yhteydessä makulan turvotusta sekä yhdessä näköoireiden kanssa että ilman näköoireita (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on aiemmin ollut uveiitti tai joilla on diabetes mellitus tai taustalla oleva / samanaikainen verkkokalvosairaus, on suurentunut makulan turvotuksen riski (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla on diabetes mellitus, uveiitti tai historiaa verkkokalvosairaudesta, hänelle on suositeltavaa tehdä silmien tarkastus ennen otsanimodihoidon aloittamista ja jatkaa seurantatarkastuksia hoidon aikana.

Jos potilaalla on makulan turvotuksen näköoireita, hänen tilansa on arvioitava, ja jos makulan turvotus todetaan, otsanimodihoito tulee lopettaa. Päätös aloittaa otsanimodihoito uudelleen tilan korjaannuttua on tehtävä potilaskohtaisia hyötyjä ja haittoja punniten.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)

PRES on oireyhtymä, jolle on luonteenomaista äkillisesti alkava kova päänsärky, sekavuus, kouristuskohotukset ja näönmenetys. Yleensä PRES:n oireet ovat korjautuvia, mutta ne saattavat myös kehittyä iskeemiseksi aivohalvaukseksi tai aivoverenvuodoksi. Otsanimodin kontrolloiduissa kliinisissä MS-tutkimuksissa raportoitiin yksi PRES-tapaus potilaalla, jolla oli Guillain-Barrén oireyhtymä. Jos potilaalla epäillään PRES:iä, otsanimodihoito tulee lopettaa.

Vaikutukset verenpaineeseen

MS-taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen kliinisissä kontrolloiduissa tutkimuksissa hypertensiota raportoitiin useammin otsanimodihoitoa saaneilla potilailla kuin lihaksensisäistä IFN β -1a -hoitoa (MS-tauti) tai lumevalmistetta (haavainen paksusuolitulehdus) saaneilla potilailla tai potilailla, jotka saivat samanaikaisesti otsanimodia ja SSRI- tai SNRI-lääkkeitä (ks. kohta 4.8). Verenpainetta on seurattava säännöllisesti otsanimodihoidon aikana.

Vaikutukset hengityselimistöön

Otsanimodihoitoa tulee käyttää varoen potilailla, joilla on vaikea hengityselinsairaus, keuhkofibroosi tai krooninen keuhkohtaumatauti.

Muut samanaikaiset lääkevalmisteet

Otsanimodia ei suositella annettavaksi samaan aikaan monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien tai CYP2C8:n induktorin (rifampisiini) kanssa (ks. kohta 4.5).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Sikiöön kohdistuvan riskin vuoksi otsanimodin käyttö on vasta-aiheista raskausaikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä. Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava tästä sikiöön kohdistuvasta riskistä ennen hoidon aloittamista. Heidän on myös saatava raskaustestistä negatiivinen tulos ja käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.6 sekä terveydenhuollon ammattilaisen tarkistuslistassa olevat tiedot).

MS-taudin uudelleenaktivoituminen otsanimodihoidon lopettamisen jälkeen

Vaikeaa taudin pahentumista, mukaan lukien rebound-ilmiötä, on raportoitu harvinaisissa tapauksissa toisen S1P-reseptorin modulaattorin käytön lopettamisen jälkeen. Otsanimodin pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa, joka tehtiin otsanimodihoidon pysyvän lopettamisen jälkeen, kliinisiä pahenemisvaiheita raportoitiin 3,3 prosentilla potilaista. Yhdelläkään potilaista ei raportoitu taudin vaikeaa pahentumista eikä toimintakyvyn vaikeaa heikkenemistä. Otsanimodihoidon lopettamisen

jälkeen potilaita tulee tarkkailla tautiaktiivisuuden uudelleen ilmaantumiseen viittaavien merkkien varalta, ja asianmukainen hoito on aloitettava tarvittaessa.

Otsanimodin PML:stä johtuvan lopettamisen jälkeen on suositeltavaa tarkkailla potilaita elpyvän immuuniteetin tulehdusoireyhtymän (PML-IRIS) kehittymisen varalta (ks. edeltä kohta Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia).

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Kaliumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol kaliumia (39 mg) per kapseli, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Hoito antineoplastisilla tai immuunivastetta muuntavilla lääkkeillä tai ei-kortikosteroidisilla immunosuppressanteilla

Immuunijärjestelmään kohdistuvien kumuloituvien vaikutusten riskin vuoksi otsanimodin kanssa ei pidä antaa samanaikaisesti antineoplastista hoitoa, immuunivastetta muuntavaa hoitoa tai immunosuppressiivista hoitoa ei-kortikosteroideilla (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Rokotukset

Rokotuksilla saattaa olla heikompi teho otsanimodihoidon aikana ja enintään 3 kuukautta hoidon jälkeen. Elävät, heikennetyt rokotteet saattavat olla infektioriski, minkä vuoksi niiden käyttöä tulee välttää otsanimodihoidon aikana ja enintään 3 kuukauden ajan hoidon päättymisestä (ks. kohta 4.4).

Monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien vaikutus otsanimodiin

Mahdollisia kliinisiä yhteisvaikutuksia MAO:n estäjien kanssa ei ole tutkittu. Monoamiinioksidaasi-B:n (MAO-B) estäjien antaminen yhdessä otsanimodin kanssa voi kuitenkin pienentää altistusta merkittäville aktiivisille metaboliiteille, mikä saattaa johtaa kliinisen vasteen heikentymiseen. MAO:n estäjien (esim. selegiliini, feneltsiini) antamista yhtä aikaa otsanimodin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

CYP2C8:n induktorien vaikutus otsanimodiin

Rifampisiinin (voimakas CYP3A:n ja P-gp:n induktori sekä kohtalaisen voimakas CYP2C8:n induktori) antaminen annoksella 600 mg kerran vuorokaudessa vakaassa tilassa yhtä aikaa otsanimodin 0,92 mg:n kerta-annoksen kanssa pienensi altistusta (AUC) merkittäville aktiivisille metaboliiteille CYP2C8:n indusoinnin kautta noin 60 %, mikä saattaa johtaa kliinisen vasteen heikentymiseen. CYP2C8:n induktorien (esim. rifampisiini) antamista yhtä aikaa otsanimodin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Otsanimodin vaikutukset sydämen sykettä laskeviin tai eteis-kammiojohtumista hidastaviin lääkkeisiin (esim. beetasalpaajat tai kalsiuminestäjät)

Kun terveille tutkittaville annettiin 0,23 mg:n kerta-annos otsanimodia ja sen kanssa annettiin vakaassa tilassa pitkävaikutteista propranololia 80 mg kerran vuorokaudessa tai diltiatseemia 240 mg kerran vuorokaudessa, ei sykkeessä tai PR-välissä havaittu uusia kliinisesti merkittäviä muutoksia pelkkään propranololiin tai diltiatseemiin verrattuna. Varovaisuutta on noudatettava, kun otsanimodihoido aloitetaan potilaalle, jota hoidetaan beetasalpaajalla tai kalsiuminestäjällä (ks.

kohta 4.4). Otsanimodin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, jotka saavat muita sydämen sykettä hidastavia lääkevalmisteita ja rytmihäiriölääkkeitä (joiden käyttöön on yhdistetty kääntyvien kärkeiden takykardiatapauksia potilailla, joilla on bradykardia).

CYP2C8:n estäjien vaikutus otsanimodiin

Gemfibrotsiilin (voimakas CYP2C8:n estäjä) antaminen annoksella 600 mg kahdesti vuorokaudessa vakaassa tilassa yhtä aikaa otsanimodin 0,46 mg:n kerta-annoksen kanssa suurensi altistusta (AUC) merkittäville aktiivisille metaboliiteille noin 47–69 %. Otsanimodin käytössä yhtä aikaa voimakkaiden CYP2C8:n estäjien (esim. gemfibrotsiili, klopidoogreeli) kanssa tulee olla varovainen.

Rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) estäjien vaikutus otsanimodiin

Otsanimodin ja vahvan BCRP:n estäjän siklosporiinin samanaikainen anto ei vaikuttanut altistukseen otsanimodille ja sen aktiivisille päämetaboliiteille (CC112273 ja CC1084037).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy naisille

Zeposia on vasta-aiheista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.3). Siksi naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen hoidon aloittamista, ja sen tuloksen on oltava negatiivinen. Testi on toistettava asianmukaisin väliajoin. Naisille on myös annettava neuvontaa sikiöön kohdistuvasta riskistä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä otsanimodihoidon aikana ja 3 kuukautta Zeposia-hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Terveydenhuollon ammattilaisen tarkistuslistassa on lueteltu erityisiä lisätoimenpiteitä. Nämä toimenpiteet on tehtävä ennen kuin otsanimodia määrätään naispotilaille sekä hoidon aikana.

Jos otsanimodihoito lopetetaan, koska potilas haluaa tulla raskaaksi, taudin uudelleenaktivoitumisen mahdollisuus on otettava huomioon (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja otsanimodin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, kuten sikiökuolemia ja -poikkeavuuksia, etenkin verisuonten epämuodostumia, yleistynyttä turvotusta (anasarkaa) ja kivesten ja nikamien virheasentoja (ks. kohta 5.3). Sfingosiini-1-fosfaatin tiedetään osallistuvan verisuonten muodostumiseen alkioogeneesin aikana (ks. kohta 5.3).

Näin ollen Zeposia on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Zeposia-hoito on lopetettava 3 kuukautta ennen kuin potilas yrittää tulla raskaaksi (ks. kohta 4.4). Jos potilas tulee raskaaksi Zeposia-hoidon aikana, hoito on keskeytettävä. Lääketieteellistä neuvontaa on annettava tietoa hoitoon liittyvien, sikiöön kohdistuvien haittavaikutusten riskistä ja potilaalle on tehtävä ultraäänitutkimuksia.

Imetys

Otsanimodi/metaboliitit erittyvät hoitoa saavien eläinten rintamaitoon imetyksen aikana (ks. kohta 5.3). Otsanimodin/metaboliittien aiheuttamien mahdollisten imetettäviin vauvoihin kohdistuvien vakavien haittavaikutusten riskin vuoksi otsanimodia saavien naisten ei pidä imettää.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavilla ihmisistä. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Zeposia-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset ovat nasofaryngiitti (12,3 %), alaniiniaminotransferaasin (ALAT) arvon kohoaminen (5 %) ja gammaglutamyyliaminiotransferaasin (GGT) arvon kohoaminen (5,4 %). Otsanimodilääkityksen aloittaminen saattaa aiheuttaa ohimenevää bradykardiaa, joka yleensä häviää ensimmäisen viikon loppuun mennessä. Muita vakavia haittavaikutuksia ovat vakavat opportunistiset infektiot (otsanimodihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu PML:ää), makulan turvotus (ks. kohta 4.4), hypertensio ja harvinaisissa tapauksissa kliinisesti merkittävä maksavaurio (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä MS-tutkimuksissa hoidon lopettamiseen johtaneista haittavaikutuksista yleisimmät liittyivät maksaentsyymiarvojen kohoamiseen (1,1 %). Haavaisten paksusuolitulehduksen kliinisissä kontrolloiduissa tutkimuksissa hoidon lopettamiseen johtanutta maksaentsyymiarvojen kohoamista ilmeni 0,4 prosentilla potilaista.

Kokonaisturvallisuusprofiili oli samankaltainen multipeliskleroosia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastaneilla potilailla.

Haittavaikutustaulukko

Alla on esitetty otsanimodihoitoa saaneilla potilailla MS-tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeisessä kokemuksessa, myös spontaaneissa haittavaikutusilmoituksissa, ilmenneet haittavaikutukset, jotka on kaikki järjestetty elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin elinjärjestelmä- ja yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Taulukko 2: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen	Nasofaryngiitti
	Yleinen	Faryngiitti
		Viruksen aiheuttama hengitystieinfektio*****
		Virtsatieinfektio*,*****
		Vyöruusu (herpes zoster)*****
		Herpes simplex*****
	Harvinainen	Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Lymfopenia*****
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyysoireet (mukaan lukien ihottuma ja nokkosihottuma)*
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
Silmät	Melko harvinainen	Makulan turvotus**
Sydän	Yleinen	Bradykardia*,*****
Verisuonisto	Yleinen	Hypertensio*†,*****
		Ortostaattinen hypotensio

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Maksa ja sappi	Yleinen	Alaniiniaminotransferaasiarvon kohoaminen*****
		Gammaglutamyyliaminiotransferaasiarvon kohoaminen*****
		Veren bilirubiiniarvon kohoaminen*****
	Harvinainen	Maksavaurio*****
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Perifeerinen turvotus
Tutkimukset	Yleinen	Poikkeavat tulokset keuhkojen toimintakokeissa****,*****

* Tämän haittavaikutuksen tapauksista ainakin yhden raportoitiin olevan vakava.

† Sisältää hypertension, essentiaalisen hypertension ja kohonneen verenpaineen (ks. kohta 4.4).

** potilailla, joilla oli ennestään altistavia tekijöitä (ks. kohta 4.4)

*** Sisältää keuhkojen toimintakokeen tulosten huononemisen, poikkeavat spirometriatulokset, nopean vitaalikapasiteetin laskun, hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetin laskun ja uloshengityksen tilavuuden laskun.

**** Haittavaikutukset markkinoilletulon jälkeisistä ilmoituksista

***** Ks. Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maksaentsyymiarvojen kohoaminen

Kliinisissä MS-tutkimuksissa ilmeni ALAT-arvon kohoamista viisinkertaiseksi tai suuremmaksi viitevälin ylärajaan (ULN) verrattuna 1,6 prosentilla potilaista, joille oli annettu otsanimodia annoksella 0,92 mg, ja 1,3 prosentilla potilaista, jotka saivat lihaksensisäisesti IFN β -1a -valmistetta. ALAT-arvon kohoamista kolminkertaiseksi tai suuremmaksi viitevälin ylärajaan verrattuna ilmeni 5,5 prosentilla otsanimodihoitoa saaneista potilaista ja 3,1 prosentilla lihaksensisäistä IFN β -1a -lääkitystä saaneista potilaista. Mediaaniaika arvon kohoamisessa kolminkertaiseksi ULN:ään verrattuna oli 6 kuukautta. Suurin osa (79 %) jatkoi otsanimodihoitoa, ja heidän arvonsa palasivat noin 2–4 viikon aikana takaisin tasolle, joka on alle kolminkertaisen ULN:n. Otsanimodin antaminen lopetettiin, kun vahvistettiin arvon kohoaminen yli viisinkertaiseksi ULN:ään verrattuna. Maksaentsyymiarvojen kohoamisesta johtuvien lopetusten osuus oli kokonaisuudessaan 1,1 % MS-potilailla, jotka saivat otsanimodia annoksella 0,92 mg, ja 0,8 % potilailla, jotka saivat lihaksensisäisesti IFN β -1a -valmistetta.

Haavaisen paksusuolitulehduksen kliinisten tutkimusten induktiojaksolla ilmeni ALAT-arvon kohoamista viisinkertaiseksi tai suuremmaksi viitevälin ylärajaan (ULN) verrattuna 0,9 prosentilla potilaista, joille oli annettu otsanimodia annoksella 0,92 mg, ja 0,5 prosentilla potilaista, jotka saivat lumevalmistetta. Ylläpitohoitajaksolla arvon kohoamista ilmeni 0,9 prosentilla otsanimodia saaneista potilaista ja ei yhdelläkään lumevalmistetta saaneista potilaista. Induktiojaksolla ilmeni ALAT-arvon kohoamista kolminkertaiseksi tai suuremmaksi ULN:ään verrattuna 2,6 prosentilla haavaista paksusuolitulehdusta sairastavista potilaista, joille oli annettu otsanimodia annoksella 0,92 mg, ja 0,5 prosentilla potilaista, jotka saivat lumevalmistetta. Ylläpitohoitajaksolla arvon kohoamista ilmeni 2,3 prosentilla otsanimodia saaneista potilaista ja ei yhdelläkään lumevalmistetta saaneista potilaista. Kontrolloiduissa ja kontrolloimattomissa haavaisen paksusuolitulehduksen kliinisissä tutkimuksissa suurin osa (96 %) niistä potilaista, joilla ALAT-arvo yli kolminkertaistui ULN:ään verrattuna, jatkoi otsanimodihoitoa ja ALAT-arvo palasi alle kolminkertaiseksi ULN:ään verrattuna noin 2–4 viikossa.

Haavaisen paksusuolitulehduksen kliinisissä kontrolloiduissa tutkimuksissa maksaentsyymiarvojen kohoamisesta johtuneiden tutkimuksen lopettaneiden osuus oli 0,4 % potilailla, jotka saivat otsanimodia annoksella 0,92 mg, ja lumevalmistetta saaneista potilaista yksikään ei lopettanut hoitoa.

Vaikeaa maksavauriota on raportoitu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa (ks. kohta 4.4).

Bradyarytmia

0,23 mg:n annoksella aloitetussa otsanimodihoidossa istuen tai selinmakuulla mitatun sykkeen suurin keskimääräinen lasku lähtötasosta ilmeni päivän 1 tunnilla 5 (1,2 lyöntiä minuutissa MS-taudin

kliinisissä tutkimuksissa ja 0,7 lyöntiä minuutissa haavaisen paksusuolitulehduksen kliinisissä tutkimuksissa), ja syke palasi lähtötason paikkeille tunnilla 6. Annoksen suurentaminen tältä tasolta ei aiheuttanut kliinisesti merkittävää sykkeen laskua.

Kliinisissä MS-tutkimuksissa raportoitiin bradykardiaa ensimmäisenä hoitopäivänä (päivänä 1) 0,5 prosentilla otsanimodihoitoa saavista potilaista, kun lihaksensisäisesti IFN β -1a -valmistetta saavilla potilailla vastaava arvo oli 0 %. Päivän 1 jälkeen bradykardian esiintymistiheys oli 0,8 % otsanimodia saavilla ja 0,7 % lihaksensisäistä IFN β -1a -valmistetta saavilla (ks. kohta 5.1). Potilaat, joilla esiintyi bradykardiaa, olivat yleensä oireettomia. Sykkeen laskua alle 40 lyöntiin minuutissa ei todettu.

Kliinisissä MS-tutkimuksissa raportoitiin ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkosta 0,6 prosentilla (5/882) otsanimodihoitoa saaneista potilaista ja 0,2 prosentilla (2/885) lihaksensisäistä IFN β -1a -valmistetta saaneista potilaista. Otsanimodiin liittyvistä tapauksista 0,2 % raportoitiin päivänä 1 ja 0,3 % päivän 1 jälkeen.

Haavaisen paksusuolitulehduksen kliinisten tutkimusten induktiojaksolla raportoitiin bradykardiaa ensimmäisenä hoitopäivänä (päivänä 1) 0,2 prosentilla otsanimodihoitoa saaneista potilaista ja ei yhdelläkään lumevalmistetta saaneista potilaista. Päivän 1 jälkeen bradykardiaa raportoitiin 0,2 prosentilla otsanimodihoitoa saaneista potilaista. Ylläpitohoitojaksolla bradykardiaa ei raportoitu.

Verenpaineen nousu

Kliinisissä MS-tutkimuksissa otsanimodihoitoa saaneiden potilaiden systolinen verenpaine nousi noin 1–2 mmHg enemmän ja diastolinen verenpaine noin 1 mmHg enemmän lihaksensisäistä IFN β -1a -valmistetta saaneisiin potilaisiin verrattuna. Systolisen verenpaineen nousu havaittiin ensimmäisen kerran noin 3 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen, ja se pysyi vakaana koko hoidon ajan.

Hypertensioon liittyviä tapahtumia (hypertensio, essentiaalinen hypertensio ja verenpaineen nousu) raportoitiin haittavaikutuksina 4,5 prosentilla otsanimodia annoksella 0,92 mg saaneista potilaista ja 2,3 prosentilla lihaksensisäistä IFN β -1a -valmistetta saaneista potilaista.

Haavaisen paksusuolitulehduksen kliinisten tutkimusten induktiojaksolla otsanimodilla hoidetuilla potilailla systolinen verenpaine nousi keskimäärin 1,4 mm Hg enemmän kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla (3,7 vs. 2,3 mm Hg) ja diastolinen verenpaine keskimäärin 1,7 mm Hg enemmän kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla (2,3 vs. 0,6 mm Hg). Ylläpitohoitojaksolla otsanimodilla hoidetuilla potilailla systolinen verenpaine nousi keskimäärin 3,6 mm Hg enemmän kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla (5,1 vs. 1,5 mm Hg) ja diastolinen verenpaine keskimäärin 1,4 mm Hg enemmän kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla (2,2 vs. 0,8 mm Hg).

Hypertensiota raportoitiin haittavaikutuksena induktiojaksolla 1,2 prosentilla otsanimodia annoksella 0,92 mg saaneista potilaista ja ei yhdelläkään lumevalmistetta saaneella potilaalla. Ylläpitohoitojaksolla hypertensiota raportoitiin 2,2 prosentilla potilaista kummassakin hoitoryhmässä. Verenpainekriisi raportoitiin kahdella otsanimodia saaneella potilaalla, joilla haittavaikutus parani ilman hoidon keskeyttämistä, sekä yhdellä lumevalmistetta saaneella potilaalla.

Veren lymfosityyttimäärän väheneminen

Kliinisissä MS-tutkimuksissa 3,3 prosentilla potilaista ja haavaisen paksusuolitulehduksen kliinisissä kontrolloiduissa tutkimuksissa 3 prosentilla potilaista lymfosityyttien määrä laski tasolle, joka oli alle $0,2 \times 10^9/l$. Arvot korjautuivat yleensä otsanimodihoidon aikana tasolle, joka oli yli $0,2 \times 10^9/l$.

Infektiot

Kliinisissä MS-tutkimuksissa infektioiden kokonaismäärä (35 %) oli otsanimodia annoksella 0,92 mg saaneilla potilailla samaa tasoa kuin lihaksensisäistä IFN β -1a -valmistetta saaneilla potilailla.

Kliinisissä MS-tutkimuksissa vakavien infektioiden kokonaismäärä oli otsanimodia saaneilla samaa tasoa (1 %) kuin lihaksensisäistä IFN β -1a -valmistetta saaneilla potilailla (0,8 %).

Haavaisen paksusuolitulehduksen kliinisten tutkimusten induktiojaksolla infektioiden kokonaismäärä ja vakavien infektioiden määrä olivat samaa tasoa otsanimodia saaneilla potilailla ja lumevalmistetta saaneilla potilailla (9,9 % vs. 10,7 % ja 0,8 % vs. 0,4 %). Ylläpitohoitojaksolla infektioiden kokonaismäärä oli otsanimodia saaneilla potilailla suurempi kuin lumevalmistetta saaneilla potilailla (23 % vs. 12 %) ja vakavien infektioiden määrä oli samaa tasoa (0,9 % vs. 1,8 %).

Otsanimodi suurensi herpesinfektioiden, ylähengitystieinfektioiden ja virtsatieinfektioiden riskiä.

Herpesinfektiot

Kliinisissä MS-tutkimuksissa raportoitiin vyöruusua (herpes zoster) haittavaikutuksena 0,6 prosentilla potilaista, jotka saivat otsanimodia annoksella 0,92 mg, ja 0,2 prosentilla potilaista, jotka saivat lihaksensisäisesti IFN β -1a -valmistetta.

Haavaisen paksusuolitulehduksen kliinisten tutkimusten induktiojaksolla raportoitiin vyöruusua (herpes zoster) 0,4 prosentilla potilaista, jotka saivat otsanimodia annoksella 0,92 mg, ja ei yhdelläkään lumevalmistetta saaneista potilaista. Ylläpitohoitojaksolla vyöruusua raportoitiin 2,2 prosentilla potilaista, jotka saivat otsanimodia annoksella 0,92 mg, ja 0,4 prosentilla lumevalmistetta saaneista potilaista. Yksikään tapauksista ei ollut vakava eikä disseminoitunut.

Hengityselimistö

Otsanimodihoitoa saaneilla todettiin pientä annoksesta riippuvaa uloshengityksen sekuntikapasiteetin (FEV1) ja nopean vitaalikapasiteetin (FVC) laskua. Kliinisissä MS-tutkimuksissa FEV1-arvon (FVC-arvon) muutoksen mediaani lähtötilanteeseen nähden oli otsanimodia annoksella 0,92 mg saaneessa ryhmässä kuukausien 3 ja 12 kohdalla -0,07 l ja -0,1 l (-0,05 l ja -0,065 l). IFN β -1a -valmistetta saaneessa ryhmässä muutokset lähtötilanteeseen nähden olivat pienempiä (FEV1: -0,01 l ja -0,04 l, FVC: 0,00 l ja -0,02 l).

Kliinisten MS-tutkimusten tavoin myös haavaisen paksusuolitulehduksen kliinisten tutkimusten induktiojaksolla havaittiin keuhkojen toimintakokeiden (FEV1 ja FVC) tulosten vähäistä keskimääräistä huononemista otsanimodihoidolla verrattuna lumevalmisteseen. Pitempiaikaisessa otsanimodihoidossa tulokset eivät enää heikentyneet ylläpitohoitojaksolla, ja nämä keuhkojen toimintakokeiden vähäiset muutokset korjaantuivat potilailla, jotka uudelleensatunnaistettiin saamaan lumevalmistetta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen otsanimodia saaneita potilaita tulee tarkkailla bradykardian oireiden ja merkkien varalta, mikä saattaa tarkoittaa myös seurantaan yön yli. Syke ja verenpaine tulee mitata säännöllisin väliajoin, ja potilaalle on tehtävä EKG-mittauksia (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Otsanimodin aiheuttamaa sykkeen laskua voi korjata parenteraalisella atropiinilla tai isoprenaliinilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunosuppressantit, sfingosini-1-fosfaatti (S1P) -reseptorin säätelijät, ATC-koodi: L04AE02

Vaikutusmekanismi

Otsanimodi on vahva sfingosiini-1-fosfaattireseptorin (S1P) muuntaja, joka sitoutuu suurella affiniteetilla sfingosiini-1-fosfaattireseptoreihin 1 ja 5. Otsanimodilla on vähäistä tai ei lainkaan aktiivisuutta S1P₂-, S1P₃- ja S1P₄-reseptoreiden kanssa. Otsanimodilla ja sen aktiivisilla päämetaboliiteilla on osoitettu *in vitro* olevan samankaltainen aktiivisuus ja selektiivisyys S1P₁- ja S1P₅-reseptoreihin. Mekanismi, jolla otsanimodi tuottaa MS-tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta hoitavat vaikutuksensa, on tuntematon mutta saattaa liittyä siihen, että se vähentäisi lymfosyyttien kulkeutumista keskushermostoon ja suolistoon.

Otsanimodin aikaansaama perifeerisen verenkierron lymfosyyttimäärän väheneminen vaikuttaa leukosyyttien alaryhmiin eri tavalla siten, että adaptiiviseen immuunivasteeseen osallistuvat solut vähenevät enemmän. Otsanimodi vaikuttaa vain vähän soluihin, jotka osallistuvat luontaiseen immuunivasteeseen ja vaikuttavat immuunivalvontaan.

Otsanimodi metaboloituu voimakkaasti ihmiselimistössä ja muodostaa verenkiertoon useita aktiivisia metaboliitteja, mukaan lukien kahta päämetaboliittia (ks. kohta 5.2). Ihmisillä noin 94 % altistuksesta verenkierrossa olevalle vaikuttavan aineen kokonaismäärälle on otsanimodia (6 %) ja kahta tärkeintä metaboliittia, CC112273:tä (73 %) ja CC1084037:tä (15 %) (ks. kohta 5.2).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ääreisverenkierron lymfosyyttien määrän väheneminen

Aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloiduissa kliinisissä MS-tutkimuksissa ja haavaisen paksusuolitulehduksen lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa lymfosyyttimäärän keskiarvo oli laskenut 3:n kuukauteen mennessä tasolle, joka oli noin 45 % lähtötasosta, (veren lymfosyyttimäärän keskiarvo noin $0,8 \times 10^9/l$) ja taso pysyi vakaana otsanimodihoidon ajan. Kun otsanimodihoito annoksella 0,92 mg lopetettiin, mediaaniaika perifeeristen veren lymfosyyttien palautumiseen normaalialueelle oli noin 30 päivää, ja noin 80–90 % potilaista palautui normaaliin 3 kuukauden kuluessa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Ulosteen kalprotektiinin (F-Calpro) väheneminen

Otsanimodihoito vähensi haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla tulehdusmerkkiaineena käytettyä ulosteen kalprotektiinia (F-Calpro) induktiojaksolla, ja tämä vaikutus säilyi ylläpitohoitajakson loppuun saakka.

Syke ja sydänrytmi

Otsanimodi saattaa aiheuttaa ohimenevää sykkeen alenemista lääkkeen antamisen alussa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Tämä negatiivinen kronotrooppinen vaikutus liittyy mekanistisesti GIRK-kanavien aktivoitumiseen otsanimodin ja sen aktiivisten metaboliittien S1P1-reseptorien stimuloinnin kautta, mikä johtaa solujen hyperpolarisaatioon ja ärtyvyyden vähenemiseen. Suurin vaikutus sykkeeseen todetaan 5 tunnin kuluessa annoksesta. S1P1-reseptoreihin kohdistuvan toiminnallisen antagonismin vuoksi annoskoon nostaminen hoitotasolle asteittain niin, että otsanimodia annetaan ensin annoksella 0,23 mg, sitten annoksella 0,46 mg ja lopuksi annoksella 0,92 mg, desensitisoi GIRK-kanavia asteittain, kunnes ylläpitoannos on saavutettu. Kun annoskoon nostamisjakso päättyy ja otsanimodin antoa jatketaan, syke palautuu lähtötasolle.

Mahdollinen QT-aikaa pidentävä vaikutus

Satunnaistetussa, positiivisesti kontrolloidussa ja lumekontrolloidussa QT-tutkimuksessa, jossa terveille tutkittaville annettiin otsanimodia 14 vuorokauden annoskoon nostamisohjelmalla 0,23 mg vuorokaudessa 4 päivän ajan, 0,46 mg vuorokaudessa 3 päivän ajan, 0,92 mg vuorokaudessa 3 päivän ajan ja 1,84 mg vuorokaudessa 4 päivän ajan, QTc-välin pidentymistä ei havaittu, minkä osoitti alle 10 ms:n alle jäänyt yksipuolisen 95 prosentin luottamusvälin (CI) yläraja. Otsanimodin ja sen merkittävien aktiivisten metaboliittien CC112273:n ja CC1084037:n pitoisuus–QTc-analyysi, jossa käytettiin toisesta vaiheen I tutkimuksesta saatuja tietoja, osoitti malliin perustuvassa QTc:ssä (korjattu plasebon ja lähtötason mukaan) 95 prosentin luottamusvälin ylärajan jäävän alle 10 ms:n enimmäispitoisuuksilla, jotka aikaansaatii annoksella $\geq 0,92$ mg otsanimodia kerran vuorokaudessa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Multippeliskleroosi

Otsanimodia arvioitiin kahdessa vaiheen 3 satunnaistetussa aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa kliinisessä rinnakkaisten vertailuryhmien kaksoissokkoutetussa double-dummy-tutkimuksessa, jotka olivat suunnitelmaltaan ja päätetapahtumiltaan samankaltaisia ja joissa tutkittavat sairastivat aaltomaisesti etenevää multippeliskleroosia (RRMS). Tutkimus 1 – SUNBEAM oli 1 vuoden tutkimus, jossa potilaat jatkoivat heille määrättyä hoitoa yli 12 kuukauden ajan, kunnes myös viimeiseksi tutkimukseen rekisteröityneen osallistujan tutkimusaika täyttyi. Tutkimus 2 – RADIANCE oli 2 vuoden tutkimus.

Annetut otsanimodiannokset olivat 0,92 mg ja 0,46 mg vuorokaudessa suun kautta, ja hoito aloitettiin annoksella 0,23 mg päivinä 1–4, annos nostettiin tasolle 0,46 mg päiviksi 5–7 ja lopuksi jatkettiin tutkittavalle määrättyllä annoksella päivänä 8 ja siitä eteenpäin. Aktiivisena vertailuvalmisteena toimi IFN β -1a, jota annettiin lihaksensisäisesti 30 μ g kerran viikossa.

Kumpaankin tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joiden tauti oli aktiivinen, mikä määriteltiin vähintään yhtenä pahenemisvaiheena edellisen vuoden aikana tai yhtenä pahenemisvaiheena edellisten kahden vuoden aikana sekä näyttönä vähintään gadolinium-tehosteisesta (GdE) leesiosta edelliseltä vuodelta, ja joiden arvo EDSS-asteikolla (Expanded Disability Status Scale) oli 0–5,0.

Tutkittaville tehtiin neurologiset arviot lähtötasolla, 3 kuukauden väliajoin ja epäiltyjen pahenemisvaiheiden aikana. Tutkittavista otettiin magneettikuvat lähtötasolla (tutkimukset 1 ja 2), 6 kuukauden kohdalla (SUNBEAM), 1 vuoden kohdalla (tutkimukset 1 ja 2) sekä 2 vuoden kohdalla (RADIANCE).

Sekä SUNBEAM- että RADIANCE-tutkimuksessa ensisijainen lopputulos oli pahenemisvaiheiden vuotuinen määrä (ARR), jota seurattiin SUNBEAM-tutkimuksessa hoitojakson ajan (vähintään 12 kuukautta) ja RADIANCE-tutkimuksessa 24 kuukautta. Tärkeimmät mitatut toissijaiset lopputulokset olivat 1) uusien tai suurenevien MRI T2 -hyperintensiivisten leesioiden määrä 12 ja 24 kuukauden aikana, 2) MRI T1 GdE -leesioiden määrä 12 ja 24 kuukauden kohdalla sekä 3) vahvistettuun toimintakyvyn heikkenemiseen kulunut aika, kun vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen määritettiin vähintään 1 pisteen nousuna EDSS-asteikolla lähtötasoon verrattuna ja se pysyi 12 viikon ajan. Vahvistettua toimintakyvyn heikkenemistä arvioitiin prospektiivisesti tutkimusten 1 ja 2 yhdistetyssä analyysissä.

SUNBEAM-tutkimuksessa 1 346 potilasta satunnaistettiin saamaan joko otsanimodia annoksella 0,92 mg (n = 447), otsanimodia annoksella 0,46 mg (n = 451) tai lihaksensisäistä IFN β -1a -valmistetta (n = 448), ja tutkimuksen suoritti loppuun saakka 94 % otsanimodia annoksella 0,92 mg saaneista, 94 % otsanimodia annoksella 0,46 mg saaneista sekä 92 % lihaksensisäistä IFN β -1a -hoitoa saaneista potilaista. RADIANCE-tutkimuksessa 1 313 potilasta satunnaistettiin saamaan joko otsanimodia annoksella 0,92 mg (n = 433), otsanimodia annoksella 0,46 mg (n = 439) tai lihaksensisäistä IFN β -1a -valmistetta (n = 441), ja tutkimuksen suoritti loppuun saakka 90 % otsanimodia annoksella 0,92 mg saaneista, 85 % otsanimodia annoksella 0,46 mg saaneista sekä 85 % lihaksensisäistä IFN β -1a -hoitoa saaneista potilaista. Näihin kahteen tutkimukseen osallistuneiden keskimääräinen ikä oli 35,5 vuotta (vaihteluväli 18–55), ja heistä 67 % oli naisia. Keskimääräinen MS-oireiden puhkeamisesta kulunut aika oli 6,7 vuotta. EDSS-asteikon pistearvojen mediaani oli lähtötasolla 2,5, ja noin kolmannes potilaista oli saanut taudinkulkua muuntavaa hoitoa (DMT), merkittävimpinä interferonia tai glatirameeriasetaattia. Lähtötasolla edellisen vuoden pahenemisvaiheiden määrän keskiarvo oli 1,3, ja 45 prosentilla potilaista oli ollut vähintään yksi T1 Gd -tehosteinen leesio (keskiarvo 1,7).

Taulukko 3 kuvaa SUNBEAM- ja RADIANCE-tutkimusten tulokset. Teho osoitettiin otsanimodiannoksella 0,46 mg ja otsanimodiannoksella 0,92 mg, ja taulukossa 3 kuvataan annoksen havaittu teho tutkimuksen päätetapahtumiin. Annoksen 0,46 mg tehoa ei kyetty osoittamaan yhtä

vankasti, sillä tällä annoksella ei havaittu merkitsevää vaikutusta RADIANCE-tutkimuksen ensisijaiseen päätetapahtumaan parhaana pidettävää negatiivisen binomimallin strategiaa käytettäessä.

Taulukko 3: RMS-potilaiden tärkeimmät kliiniset ja MRI-päätetapahtumat tutkimuksessa 1 – SUNBEAM ja tutkimuksessa 2 – RADIANCE

Päätetapahtumat	SUNBEAM (≥ 1 vuosi)*		RADIANCE (2 vuotta)	
	Otsanimodi 0,92 mg (n = 447) %	IFN β-1a IM 30 µg (n = 448) %	Otsanimodi 0,92 mg (n = 433) %	IFN β-1a IM 30 µg (n = 441) %
Kliiniset päätetapahtumat				
Vuotuinen pahenemisvaiheiden määrä (ensisijainen päätetapahtuma) Suhteellinen vähentyminen	0,181	0,350	0,172	0,276
	48 % (p < 0,0001)		38 % (p < 0,0001)	
Ei pahenemisvaihetta, osuus**	78 % (p = 0,0002) ¹	66 %	76 % (p = 0,0012) ¹	64 %
3 kk:n vahvistettu toimintakyvyn heikkeneminen (CDP), osuus ^{†2} Riskisuhde (95 %:n CI)	7,6 % otsanimodi vrt. 7,8 % IFN β-1a IM 0,95 (0,679, 1,330)			
6 kk:n CDP, osuus ^{†2#} Riskisuhde (95 %:n CI)	5,8 % otsanimodi vrt. 4,0 % IFN β-1a IM 1,413 (0,922, 2,165)			
MRI-päätetapahtumat				
Uusien tai suurenevien T2-hyperintensiivisten leesioden määrän keskiarvo MRI:tä kohden ³ Suhteellinen vähentyminen	1,465	2,836	1,835	3,183
	48 % (p < 0,0001)		42 % (p < 0,0001)	
T1-Gd-tehosteisten leesioden määrän keskiarvo ⁴ Suhteellinen vähentyminen	0,160	0,433	0,176	0,373
	63 % (p < 0,0001)		53 % (p < 0,0006)	

* Keskimääräinen kesto oli 13,6 kuukautta

** Päätetapahtumien nimellistä p-arvoa ei käytetty hierarkkisessa testauksessa eikä sitä korjattu monivertailua varten

[†] Toimintakyvyn heikkeneminen määritettiin 1 pisteen nousuna EDSS-asteikolla, kun nousu voitiin vahvistaa 3 kuukauden tai 6 kuukauden kuluttua

[#] 6 kuukauden CDP:tä koskevassa post hoc -analyysissä, joka käsitti tiedot avoimesta jatkotutkimuksesta (tutkimus 3), riskisuhde (95 %:n luottamusväli) oli 1,040 (0,730, 1,482)

¹ Log-rank-testi

² Prospektiivisesti suunniteltu tutkimusten 1 ja 2 yhdistetty analyysi

³ 12 kuukauden aikana tutkimuksessa 1 ja 24 kuukauden aikana tutkimuksessa 2

⁴ Kuukauden 12 kohdalla tutkimuksessa 1 ja kuukauden 24 kohdalla tutkimuksessa 2

Sekä SUNBEAM- että RADIANCE-tutkimuksessa otsanimodihoito annoksella 0,92 mg sai aikaan normalisoidun aivojen tilavuuden keskiarvoisen muutoksen prosenttiosuuden laskemisen lähtötasosta verrattuna lihaksensisäiseen IFN β-1a -hoitoon (−0,41 % vs. −0,61 % ja −0,71 % vs. −0,94 %, kummankin tutkimuksen nimellinen p-arvo on < 0,0001).

Tutkimuksiin otettiin taudinkulkua muuntavaa hoitoa aiemmin saamattomia ja aiemmin saaneita potilaita, joilla oli kliinisesti ja kuvantamalla vahvistettu aktiivinen sairaus. Post hoc -analyysit potilasryhmistä, joiden lähtötilanteen tautiaktiivisuudet (aktiivinen ja voimakkaan aktiivinen) erosivat toisistaan, osoittivat, että otsanimodin teho kliinisten ja kuvantamispäätetapahtumien perusteella oli yhdenmukainen kokonaisväestön kanssa.

Pitkäaikaistulokset

RRMS-potilaat, jotka suorittivat SUNBEAM-, RADIANCE-, vaiheen 2 jatkotutkimuksen tai vaiheen 1 farmakokineettiset/farmakodynaamiset tutkimukset loppuun, saivat osallistua avoimeen

jatkotutkimukseen (tutkimus 3 – DAYBREAK). He saivat 0,92 mg otsanimodia kerran vuorokaudessa otsanimodin turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi pitkällä aikavälillä. DAYBREAK-tutkimuksessa yhteensä 2 494 tutkittavaa sai otsanimodia 0,92 mg kerran vuorokaudessa (736 potilasta oli aiemmin saanut beeta-1a-interferonia lihaksensisäisesti 30 µg kerran viikossa, 877 potilasta oli aiemmin saanut otsanimodia 0,46 mg kerran vuorokaudessa, ja 881 potilasta oli aiemminkin saanut 0,92 mg otsanimodia kerran vuorokaudessa). Hoidon keston mediaani oli 68 kuukautta ja enimmäiskesto 81 kuukautta. Kaikkien tutkittavien korjattu ARR hoitojaksolla oli 0,098 (95 %:n luottamusväli: 0,082; 0,117), ja 69,1 prosentilla potilaista ei ilmennyt pahenemisvaihteita. DAYBREAK-tutkimukseen jatkaneilla tutkittavilla, jotka saivat edelleen 0,92 mg otsanimodia, ARR oli 0,090 (95 %:n luottamusväli: 0,073; 0,111). Yhteensä 379:llä (15,2 %) tutkittavalla ilmeni 6 kuukauden vahvistettua toimintakyvyn heikkenemistä tutkimuksen aikana.

Haavainen paksusuolitulehdus

Otsanimodin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa (TRUENORTH-I [induktiojakso] ja TRUENORTH-M [ylläpitohoitajakso]) alle 75-vuotiailla aikuispotilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen haavainen paksusuolitulehdus. TRUENORTH-I-tutkimuksen potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko otsanimodiannosta 0,92 mg tai lumevalmistetta. 10 viikon induktiojaksoa (TRUENORTH-I) seurasi 42 viikon satunnaistettu EERW (enrichment enrolment randomized withdrawal) -tutkimusasetelmalla toteutettu ylläpitohoitajakso (TRUENORTH-M), joten hoidon kokonaiskesto oli 52 viikkoa. Otsanimodi annettiin monoterapiana (eli ei samanaikaisesti biologisten lääkevalmisteiden ja ei-kortikosteroidisten immunosuppressanttien kanssa) haavaisten paksusuolitulehduksen hoitoon. 65-vuotiaiden ja tätä vanhempien haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden hoidosta on saatavilla niukasti tietoa.

Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen haavainen paksusuolitulehdus, jonka Mayo-pistemäärä oli lähtötasolla (viikko 0) 6–12, mukaan lukien Mayo-asteikon endoskopiaosion pistemäärä ≥ 2 .

TRUENORTH-I (induktio-tutkimus)

TRUENORTH-I-tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan joko otsanimodiannosta 0,92 mg suun kautta kerran vuorokaudessa ($n = 429$) tai lumevalmistetta ($n = 216$) alussa annosta titraten (ks. kohta 4.2). Potilaat saivat samanaikaisesti aminosalisylaatteja (esim. 71 % sai mesalatsiinia, 13 % sulfasalatsiinia) ja/tai kortikosteroideja suun kautta (33 %) vakaana annoksena ennen induktiojaksoa ja sen aikana.

30 prosentilla potilaista vaste oli riittämätön, vaste hävisi tai potilas ei sietänyt tuumorinekroositekijän (TNF:n) estäjiä. Näistä aiempaa biologista hoitoa saaneista potilaista 63 prosenttia sai vähintään kahta biologista lääkettä, mukaan lukien TNF:n estäjiä; 36 prosentilla ei koskaan saavutettu vastetta edes yhdelle TNF:n estäjälle; 65 prosentilla vaste TNF:n estäjälle hävisi; 47 prosenttia sai integriinin estäjää (esim. vedolitsumabia). 41 prosentilla potilaista immuunivastetta muuntava hoito epäonnistui ja/tai potilas ei sietänyt tällaista hoitoa. Potilaiden Mayo-pistemäärän mediaani oli lähtötasolla 9, ja 65 prosentilla potilaista pistemäärä oli ≤ 9 ja 35 prosentilla > 9 .

Ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio viikolla 10, ja tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat viikolla 10 olivat kliininen vaste, endoskooppinen paraneminen ja limakalvon paraneminen.

Kliinisen remission, kliinisen vasteen, endoskooppisen paranemisen ja limakalvon paranemisen saavutti viikolla 10 merkitsevästi suurempi osuus otsanimodia saaneista potilaista verrattuna lumevalmistetta saaneisiin potilaisiin, kuten taulukosta 4 näkyy.

Taulukko 4: Niiden potilaiden osuudet, jotka saavuttivat tehon päätetapahtumat TRUENORTH-I-tutkimuksen induktiojaksolla (viikolla 10)

	Otsanimodi 0,92 mg (N = 429)		Lumevalmiste (N = 216)		Hoitoero, % ^a (95 %-n CI)
	n	%	n	%	
Kliininen remissio^b	79	18 %	13	6 %	12 % (7,5; 17,2)^f
Ei aiempaa altistusta TNF:n estäjälle	66/299	22 %	10/151	7 %	
Aiempi altistus TNF:n estäjälle	13/130	10 %	3/65	5 %	
Kliininen vaste^c	205	48 %	56	26 %	22 % (14,4; 29,3)^f
Ei aiempaa altistusta TNF:n estäjälle	157/299	53 %	44/151	29 %	
Aiempi altistus TNF:n estäjälle	48/130	37 %	12/65	19 %	
Endoskooppinen paraneminen^d	117	27 %	25	12 %	16 % (9,7; 21,7)^f
Ei aiempaa altistusta TNF:n estäjälle	97/299	32 %	18/151	12 %	
Aiempi altistus TNF:n estäjälle	20/130	15 %	7/65	11 %	
Limakalvon paraneminen^e	54	13 %	8	4 %	9 % (4,9; 12,9)^g
Ei aiempaa altistusta TNF:n estäjälle	47/299	16 %	6/151	4 %	
Aiempi altistus TNF:n estäjälle	7/130	5 %	2/65	3 %	

CI = luottamusväli; TNF = tuumorinekroositekijä.

^a Hoitoero (vakioitu ositustekijöiden suhteen: aiempi altistus TNF:n estäjälle ja kortikosteroidin käyttö lähtötasolla).

^b Kliinisen remission määritelmä: peräsuoliverenvuoto-osion pistemäärä = 0, ulostamistiheysosion pistemäärä ≤ 1 (ja sen pieneneminen lähtötasosta ≥ 1 pisteellä) ja endoskopiaosion pistemäärä ≤ 1 ilman kosketusverenvuotoa.

^c Kliinisen vasteen määritelmä: 9 pisteen Mayo-asteikon kokonaispistemäärän pieneneminen lähtötasosta ≥ 2 pisteellä ja ≥ 35 %; peräsuoliverenvuoto-osion pistemäärän pieneneminen lähtötasosta ≥ 1 pisteellä tai peräsuoliverenvuoto-osion absoluuttinen pistemäärä ≤ 1.

^d Endoskooppisen paranemisen määritelmä: Mayo-asteikon endoskopiaosion pistemäärä ≤ 1 ilman kosketusverenvuotoa.

^e Limakalvon paranemisen määritelmä: Mayo-asteikon endoskopiaosion pistemäärä ≤ 1 ilman kosketusverenvuotoa ja lisäksi histologinen remissio (Geboesin pisteet < 2,0 eli ei neutrofiilejä epitelialisissa kryptissa eikä lamina propriaa, ei eosinofiilimäärän nousua eikä kryptien tuhoutumista, eroosioita, haavaumia tai granulaatiokudosta).

^f p < 0,0001.

^g p < 0,001.

Peräsuoliverenvuoto-osion ja ulostamistiheysosion pistemäärät

Otsanimodia saaneilla potilailla havaittiin peräsuoliverenvuoto-osion ja ulostamistiheysosion pistemäärien pienenemistä jo viikolla 2 (eli 1 viikon kuluttua vaaditun 7-päiväisen annostitusjakson päättymisestä). Nimellisesti merkitsevästi suurempi osuus tutkittavista saavutti oireenmukaisen remission (joka määriteltiin seuraavasti: peräsuoliverenvuoto-osion pistemäärä = 0 ja ulostamistiheysosion pistemäärä ≤ 1 ja pieneneminen lähtötasosta ≥ 1 pisteellä) otsanimodiannoksella 0,92 mg kuin lumevalmisteella induktiojakson viikolla 5 (27 % vs. 15 %) ja viikolla 10 (37,5 % vs. 18,5 %).

Potilailla, joilla ulostamistiheysosion ja/tai peräsuoliverenvuodon osion pistemäärä pieneni lähtötasosta vähintään 1 pisteen mutta jotka eivät saavuttaneet kliinistä vastetta tai kliinistä remissiota TRUENORTH-I-tutkimuksen viikolla 10, oireenmukaisten remissioiden osuus suureni sen jälkeen, kun otsanimodihoitoa oli annettu vielä 5 lisäviikkoa; 21 % (26/126). Oireenmukaisen remission osuus suureni edelleen näillä potilailla 46 lisähoitoviikon ajan; 50 % (41/82).

TRUENORTH-M (ylläpitohoitotutkimus)

Jotta potilas voitiin satunnaistaa hoitoon ylläpitohoitotutkimuksessa (TRUENORTH-M), hänen oli pitänyt saada otsanimodia annoksella 0,92 mg ja olla saavuttanut kliininen vaste induktiojakson viikolla 10. Potilaita otettiin mukaan sekä TRUENORTH-I-tutkimuksesta että ryhmästä, joka sai

otsanimodia avoimesti annoksella 0,92 mg. Potilaat (uudelleen)satunnaistettiin kaksoissokkoutetusti (1:1) saamaan joko otsanimodia 0,92 mg (n = 230) tai lumevalmistetta (n = 227) 42 viikon ajan. Tutkimuksen kokonaiskesto oli 52 viikkoa, mukaan lukien sekä induktio- että ylläpitohoitajakso. Tehoa arvioitiin viikolla 52. Samanaikaisesti annetut aminosalisylaattiannokset oli pidettävä vakaina viikon 52 loppuun saakka. Samanaikaisesti kortikosteroideja saaneiden potilaiden oli pienennettävä annostaan ylläpitohoitajaksoon siirtyessään.

Tutkimuksessa aloittaessaan 35 prosenttia potilaista oli kliinisessä remissiossa, 29 prosenttia sai kortikosteroideja ja 31 prosenttia oli saanut aiemmin TNF:n estäjää.

Kuten taulukossa 5 on esitetty, ensisijainen päätetapahtuma oli kliinisessä remissiossa viikolla 52 olleiden potilaiden osuudet. Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat viikolla 52 olivat niiden potilaiden osuudet, joilla todettiin kliininen vaste; endoskooppinen paraneminen; kliinisen remission säilyminen viikolla 52 potilasryhmässä, joka oli remissiossa viikolla 10; kortikosteroideista vapaa kliininen remissio; limakalvon paraneminen; ja kestävä kliininen remissio.

Taulukko 5: Niiden potilaiden osuudet, jotka saavuttivat tehon päätetapahtumat TRUENORTH-M-tutkimuksen ylläpitohoitajaksolla (viikolla 52)

	Otsanimodi 0,92 mg (N = 230)		Lumevalmiste (N = 227)		Hoitoero, % ^a (95 %-n CI)
	n	%	n	%	
Kliininen remissio^b	85	37 %	42	19 %	19 % (10,8; 26,4)ⁱ
Ei aiempaa altistusta TNF:n estäjälle	63/154	41 %	35/158	22 %	
Aiempi altistus TNF:n estäjälle	22/76	29 %	7/69	10 %	
Kliininen vaste^c	138	60 %	93	41 %	19 % (10,4; 28,0)ⁱ
Ei aiempaa altistusta TNF:n estäjälle	96/154	62 %	76/158	48 %	
Aiempi altistus TNF:n estäjälle	42/76	55 %	17/69	25 %	
Endoskooppinen paraneminen^d	105	46 %	60	26 %	19 % (11,0; 27,7)^j
Ei aiempaa altistusta TNF:n estäjälle	77/154	50 %	48/158	30 %	
Aiempi altistus TNF:n estäjälle	28/76	37 %	12/69	17 %	
Kliinisen remission säilyminen viikolla 52 potilasryhmässä, joka oli remissiossa viikolla 10^e	41/79	52 %	22/75	29 %	24 % (9,1; 38,6)^k
Ei aiempaa altistusta TNF:n estäjälle	37/64	58 %	19/58	33 %	
Aiempi altistus TNF:n estäjälle	4/15	27 %	3/17	18 %	
Kortikosteroideista vapaa kliininen remissio^f	73	32 %	38	17 %	15 % (7,8; 22,6)^j
Ei aiempaa altistusta TNF:n estäjälle	55/154	36 %	31/158	20 %	
Aiempi altistus TNF:n estäjälle	18/76	24 %	7/69	10 %	
Limakalvon paraneminen^g	68	30 %	32	14 %	16 % (8,2; 22,9)^j
Ei aiempaa altistusta TNF:n estäjälle	51/154	33 %	28/158	18 %	
Aiempi altistus TNF:n estäjälle	17/76	22 %	4/69	6 %	
Kestävä kliininen remissio^h	41	18 %	22	10 %	8 % (2,8; 13,6)^l
Ei aiempaa altistusta TNF:n estäjälle	37/154	24 %	19/158	12 %	
Aiempi altistus TNF:n estäjälle	4/76	5 %	3/69	4 %	

CI = luottamusväli; TNF = tuumorinekroositekijä.

^a Hoitoero (vakioitu ositustekijöiden suhteen: kliininen remissio ja samanaikainen kortikosteroidin käyttö viikolla 10).

^b Kliinisen remission määrittely: peräsuoliverenvuoto-osion pistemäärä = 0 ja ulostamistiheysosion pistemäärä ≤ 1 (ja sen pieneneminen lähtötasosta ≥ 1 pisteellä) ja endoskopiaosion pistemäärä ≤ 1 ilman kosketusverenvuotoa.

^c Kliinisen vasteen määritelmä: 9 pisteen Mayo-asteikon pistemäärän pieneneminen lähtötasosta ≥ 2 pisteellä ja ≥ 35 %; peräsuoliverenvuoto-osion pistemäärän pieneneminen lähtötasosta ≥ 1 pisteellä tai peräsuoliverenvuoto-osion absoluuttinen pistemäärä ≤ 1 .

^d Endoskooppisen paranemisen määritelmä: endoskopiaosion pistemäärä ≤ 1 ilman kosketusverenvuotoa.

^e Remission säilymisen määritelmä: kliininen remissio viikolla 52 potilasryhmässä, joka oli remissiassa viikolla 10.

^f Kortikosteroideista vapaan remission määritelmä: kliininen remissio viikolla 52, kun kortikosteroideja ei ole käytetty ≥ 12 viikkoon.

^g Limakalvon paranemisen määritelmä: Mayo-asteikon endoskopiaosion pistemäärä ≤ 1 ilman kosketusverenvuotoa ja lisäksi histologinen remissio (Geboesin pisteet $< 2,0$ eli ei neutrofiilejä epiteliaalisissa kryptissa eikä lamina propriassa, ei eosinofiilimäärän nousua eikä kryptien tuhoutumista, eroosioita tai haavaumia tai granulaatiokudosta).

^h Kestävän kliinisen remission määritelmä: kliininen remissio viikolla 10 ja viikolla 52 kaikilla ylläpitohoitajaksoon siirtyneillä tutkittavilla.

ⁱ $p < 0,0001$.

^j $p < 0,001$.

^k $p = 0,0025$.

^l $p = 0,0030$

Steroideista vapaa limakalvon paraneminen ja steroideista vapaa (kaksiosainen) oireenmukainen remissio

Verrattuna potilaisiin, jotka uudelleensatunnaistettiin saamaan lumevalmistetta, merkitsevästi suurempi osuus otsanimodiannoksella 0,92 mg yhtäjaksoisesti hoidetuista potilaista saavutti viikolla 52 kortikosteroideista vapaan (vähintään 12 viikkoa) oireenmukaisen remission (otsanimodia saaneista 42,2 % vs. lumevalmistetta saaneista 30,4 %) ja kortikosteroideista vapaan (vähintään 12 viikkoa) endoskooppisen paranemisen (otsanimodia saaneista 40,0 % vs. lumevalmistetta saaneista 23,3 %).

Histologinen remissio viikoilla 10 ja 52

Histologista remissiota (Geboesin pisteet $< 2,0$) arvioitiin TRUENORTH-I-tutkimuksen viikolla 10 ja TRUENORTH-M-tutkimuksen viikolla 52. Histologisen remission saavutti viikolla 10 merkitsevästi suurempi osuus otsanimodiannosta 0,92 mg saaneista potilaista (18 %) kuin lumevalmistetta saaneista potilaista (7 %). Tämän vaikutuksen havaittiin viikolla 52 säilyneen merkitsevästi suuremmalla osalla niistä histologisessa remissiassa olleista potilaista, jotka olivat saaneet otsanimodiannosta 0,92 mg (34 %), kuin lumevalmistetta saaneista potilaista (16 %).

Pitkäaikaistulokset

Ne potilaat, jotka eivät saavuttaneet kliinistä vastetta induktiojakson lopussa; joiden vaste hävisi ylläpitohoitajaksoilla; tai jotka olivat TRUENORTH-tutkimuksessa mukana loppuun saakka, olivat soveltuvia siirtymään avoimeen jatkotutkimukseen (open-label extension, OLE), jossa he saivat otsanimodia annoksella 0,92 mg. OLE-tutkimuksessa aloittaneilla potilailla kliininen remissio, kliininen vaste, endoskooppinen paraneminen ja oireenmukainen remissio olivat yleensä edelleen nähtävissä viikon 142 loppuun saakka. Tässä jatkotutkimuksessa, jossa tutkittiin haavaista paksusuolitulehdusta sairastavia potilaita (hoidon kesto oli keskimäärin 22 kuukautta), ei tunnistettu uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset otsanimodin käytöstä MS-taudin ja haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Otsanimodi metaboloituu voimakkaasti ihmiselimistössä ja muodostaa verenkiertoon useita aktiivisia metaboliitteja, joihin lukeutuvat kaksi merkittävää aktiivista metaboliittia CC112273 ja CC1084037, joilla on S1P₁- ja S1P₅-reseptoreihin samankaltainen aktiivisuus ja selektiivisyys kuin lähtöyhdisteellä. Otsanimodin, CC112273:n ja CC1084037:n enimmäispitoisuus plasmassa ($C_{\max}$) ja käyrän alla oleva pinta-ala (AUC) kasvoivat suhteessa otsanimodin annoskoon suurentuessa annoksesta 0,46 mg annokseen 0,92 mg (0,5–1 kertaa suositusannos). Useiden annosten jälkeen noin 94 % verenkierrossa olevan vaikuttavan aineen kokonaismäärästä on otsanimodia (6 %), CC112273:tä (73 %) ja CC1084037:tä (15 %). Kun valmistetta annettiin RRMS:ään suun kautta annoksella 0,92 mg

vuorokaudessa, $C_{\max}$ - ja AUC_{0-24h} -arvojen geometriset keskiarvot [variaatiokerroin (CV%)] vakaassa tilassa olivat otsanimodin osalta 231,6 pg/ml (37,2 %) ja 4 223 pg*h/ml (37,7 %) ja CC112273:n osalta 6 378 pg/ml (48,4 %) ja 132 861 pg*h/ml (45,6 %). CC1084037:n $C_{\max}$ ja AUC_{0-24h} ovat noin 20 % CC112273:n vastaavista arvoista. CC112273:een vaikuttavat tekijät soveltuvat myös CC1084037:ään, sillä ne ovat keskenään konvertoituvia metaboliitteja. Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan näissä farmakokineettisissä parametreissa ei ollut merkittäviä eroja aaltomaista MS-tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla.

Imeytyminen

Otsanimodin $t_{\max}$ on noin 6–8 tuntia. CC112273:n $t_{\max}$ on noin 10 tuntia.

Otsanimodin antaminen yhtä aikaa hyvin rasva- ja kaloripitoisen aterian kanssa ei vaikuttanut otsanimodialtistukseen ($C_{\max}$ ja AUC). Näin ollen ei ole merkitystä, otetaanko otsanimodi aterian yhteydessä vai ei.

Jakautuminen

Otsanimodin keskiarvoinen (CV%) näennäinen jakautumistilavuus (V_z/F) oli 5 590 l (27 %), mikä osoittaa laajaa jakautumista kudoksiin. Otsanimodin sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin on noin 98,2 %. CC112273:n sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin on noin 99,8 % ja CC1084037:n noin 99,3 %.

Biotransformaatio

Otsanimodi metaboloituu laajasti useiden biotransformaatioreittien kautta, joita ovat aldehydidehydrogenaasi ja alkoholidehydrogenaasi (ALDH/ADH), sytokromi P450:n (CYP) isoformit 3A4 ja 1A1 sekä suoliston mikrobifloora, eikä mikään yksittäinen entsyymi nouse kokonaisaineenvaihdunnassa merkittävimmäksi. Toistuvilla annoksilla päämetaboliittien CC112273 ja CC1084037 AUC-arvot olivat 13- ja 2,5-kertaiset otsanimodin AUC:hen verrattuna. *In vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että MAO-B on vastuussa CC112273:n muodostumisesta (vähäisen aktiivisen välimetaboliitin RP101075 kautta), kun CC112273:n metaboloitumiseen puolestaan vaikuttavat CYP2C8 ja oksidoreduktaasit. CC1084037 muodostuu suoraan CC112273:stä ja sille tapahtuu korjautuva metaboloituminen CC112273:ksi. Näiden kahden aktiivisen metaboliitin keskinäiseen konvertoitumiseen vaikuttavat karbonyylireduktaasit (CBR), aldo-keto-reduktaasi (AKR) 1C1/1C2 ja/tai 3 β - ja 11 β -hydroksisteroididehydrogenaasi (HSD).

Eliminaatio

Otsanimodin keskiarvoinen (CV%) näennäinen puhdistuma oraalisien annosten jälkeen oli noin 192 l/h (37 %). Otsanimodin keskiarvoinen (CV%) puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa oli noin 21 tuntia (15 %). Vakaa otsanimoditaso saavutettiin 7 päivän kuluessa, ja toistuvien oraalisien 0,92 mg:n vuorokausiannosten arvioitu kumuloitumissuhde oli 2.

CC112273:lla malliin perustuva keskiarvoinen (CV%) efektiivinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli RMS-potilailla noin 11 päivää (104 %), ja keskiarvoinen (CV%) vakaan tilan saavuttamiseen kuluva aika oli noin 45 päivää (45 %) ja kumuloitumissuhde noin 16 (101 %), mikä osoittaa CC112273:n vallitsevuutta otsanimodiin nähden. CC112273:n ja sen keskinäisesti konvertoituvan suoran metaboliitin CC1084037:n määrät plasmassa laskivat loppuvaiheessa samassa suhteessa ja tuottivat molempien metaboliittien osalta samankaltaisen $t_{1/2}$ -arvon. CC1084037:llä odotetaan olevan samankaltainen vakaan tilan saavuttaminen ja kumuloitumissuhde kuin CC112273:lläkin.

Yksittäisen oraalisien 0,92 mg:n [^{14}C]-otsanimodiannoksen jälkeen radioaktiivisuudesta noin 26 % todettiin virtsasta ja 37 % ulosteesta, ja se koostui pääasiassa inaktiivisista metaboliiteista. Otsanimodin, CC112273:n ja CC1084037:n pitoisuudet virtsassa olivat merkityksettömän pieniä, mikä viittaa siihen, ettei munuaispuhdistuma ole otsanimodille, CC112273:lle ja CC1084037:lle merkittävä erittymisreitti.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Erillisessä munuaisten vajaatoimintaa koskevassa tutkimuksessa yhden oraalisen 0,23 mg:n otsanimodiannoksen jälkeen altistuminen (AUC_{last}) otsanimodille oli noin 27 % suurempi ja altistuminen CC112273:lle noin 23 % pienempi potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus ($n = 8$) verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti ($n = 8$). Tämän tutkimuksen perusteella munuaisten vajaatoiminnalla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta otsanimodin tai CC112273:n farmakokinetiikkaan. Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Kroonista maksasairautta sairastavilla potilailla tehdyissä kerta-annos- ja moniannostutkimuksissa lievän tai keskivaikean kroonisen maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka A tai B) ei havaittu vaikuttavan merkittävästi otsanimodin tai sen pääasiallisen metaboliitin CC112273:n farmakokinetiikkaan hoitopäivinä 1, 5 tai 8. Sen jälkeen, kun annos oli tutkimuksessa nostettu hoitotasolle, 0,92 mg:n otsanimodin anto suurensi lievää tai keskivaikeaa kroonista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sitoutumattoman CC112273:n ja CC1084037:n keskimääräistä AUC_{0-last} -arvoa 99,64–129,74 prosenttia (mitattu enintään 64 päivää annoksen jälkeen) verrattuna terveiden verrokkien arvoihin. On suositeltavaa, että potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea krooninen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A tai B), annos nostetaan ensin hoitotasolle seitsemän päivän aikana ja tämän jälkeen otetaan 0,92 mg kerran päivässä joka toinen päivä (ks. kohta 4.2).

Otsanimodin farmakokinetiikkaa ei arvioitu potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta. Käyttö potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C) on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että vakaassa tilassa altistus (AUC) CC112273:lle oli yli 65-vuotiailla potilailla noin 3–4 % suurempi kuin 45–65-vuotiailla potilailla ja 27 % suurempi kuin alle 45-vuotiailla aikuispotilailla. Iäkkäiden potilaiden farmakokinetiikassa ei ole merkittävää eroa.

Pediatriset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla otsanimodin antamisesta pediatriksille tai nuorille (alle 18-vuotiaille) potilaille.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa hiirillä (enintään 4 viikkoa), rotilla (enintään 26 viikkoa) ja apinoilla (enintään 39 viikkoa) otsanimodi vaikutti lymfaattiseen järjestelmään huomattavasti (lymfopenia, imukudoksen surkastuminen ja vasta-ainevasteen heikentyminen), suurensi keuhkojen painoa ja lisäsi yksitumaisten alveolaaristen infiltraattien esiintyvyyttä, mikä vastaa sen pääasiallista aktiivisuutta $S1P_1$ -reseptoreissa (ks. kohta 5.1). Pitkäaikaistoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa altistustasoilla, jotka eivät aiheuttaneet haittavaikutuksia, systeemiset altistukset ihmisten tärkeimmille epäsuhtaisesti esiintyville ja pysyvimmille aktiivisille CC112273- ja CC1084037-metaboliiteille (ks. kohta 5.2) ja jopa ihmisten vaikuttavalle aineelle kokonaisuudessaan (otsanimodin ja edellä mainittujen metaboliittien yhdistelmä) olivat pienempiä kuin mitä on odotettavissa potilailla, jos käytetään ihmisten enimmäisannosta 0,92 mg otsanimodia.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Otsanimodilla ja sen tärkeimmillä metaboliiteilla ihmisillä ei havaittu genotoksisia vaikutuksia *in vitro* tai *in vivo*.

Otsanimodin karsinogeenisuus arvioitiin 6 kuukauden biotestillä Tg.rasH2-hiirillä sekä kahden vuoden biotestillä rotilla. Kahden vuoden biotestissä rotilla ei esiintynyt hoitoon liittyviä kasvaimia millään

otsanimodiannoksella. Altistuminen metaboliiteille oli kuitenkin suurimmalla testiannoksella 62 % ihmisten altistuksesta CC112273:lle ja 18 % ihmisten altistuksesta CC1084037:lle otsanimodin kliinisellä enimmäisannoksella 0,92 mg.

Kuuden kuukauden Tg.rasH2-hiiritutkimuksessa hemangiosarkoomien määrä kasvoi tilastollisesti merkitsevästi ja annoksesta riippuvalla tavalla. Pienillä annoksilla (8 mg/kg/vrk) hemangiosarkoomien ilmaantuvuus kasvoi tilastollisesti merkitsevästi uroksilla ja keskikokoisilla ja suurilla annoksilla (25 mg/kg/vrk ja 80 mg/kg/vrk) tilastollisesti merkitsevästi sekä uroksilla että naarailla samanaikaisesti verrokkeihin nähden. Toisin kuin rotilla ja ihmisillä, hiirillä S1P₁-reseptorin agonismi johtaa istukkakasvutekijä 2:n (PLGF2) jatkuvaan tuotantoon ja sen seurauksena verisuonten endoteelisolujen jatkuviin mitooseihin, mikä saattaa aiheuttaa S1P₁-agonistien yhteydessä havaittavat lajikohtaiset hemangiosarkoomat. Siksi hiirillä todetut S1P₁-reseptorin agonismiin liittyvät hemangiosarkoomat saattavat olla lajikohtaisia, eikä niiden uskota ennustavan vastaavaa riskiä ihmisillä.

Tg.rasH2-hiiritutkimuksessa ei esiintynyt muita hoitoon liittyviä kasvaimia millään annoksella. Pienimmällä testiannoksella Tg.rasH2-hiirten altistus ihmisten kahdelle tärkeimmälle epäsuhtaisesti esiintyvälle aktiiviselle metaboliitille oli CC112273:n osalta 2,95-kertainen ja CC1084037:n osalta 1,4-kertainen verrattuna ihmisten altistukseen otsanimodin kliiniselle enimmäisannokselle 0,92 mg.

Lisääntymistoksisuus

Otsanimodi ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen, kun systeeminen altistus vaikuttavalle aineelle kokonaisuudessaan (otsanimodin, CC112273-metaboliitin ja CC1084037-metaboliitin yhdistelmä) oli enintään noin 150-kertainen verrattuna ihmisten altistukseen otsanimodin kliinisellä enimmäisannoksella 0,92 mg.

Emon otsanimodihoito vaikutti haitallisesti alkion- ja sikiönkehitykseen, kun systeemisten altistusten (vaikuttavalle aineelle kokonaisuutena) vertailuun perustuva turvallisuusmarginaali oli pieni (rotilla) tai olematon (kaniineilla). Seurauksena oli alkiokuolemia ja teratogeenisia vaikutuksia (yleistynyttä turvotusta/anasarkaa ja kivesten virheasentoja rotilla sekä kaudaalinikamien virheasentoja ja suurten verisuonten epämuodostumia kaniineilla). Rotilla ja kaniineilla todetut verisuonilöydökset vastaavat odotettavissa olevia S1P₁-reseptoriin liittyviä farmakologisia vaikutuksia.

Otsanimodin käyttö ei vaikuttanut pre- ja postnataaliseen kehitykseen annoksina, joilla saavutettiin enintään 5,6-kertainen altistus verrattuna systeemiseen altistukseen vaikuttavalle aineelle kokonaisuudessaan ihmisten enimmäisannoksella 0,92 mg otsanimodia. Otsanimodia ja sen metaboliitteja esiintyi rottien maidossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Zeposia 0,23 mg ja 0,46 mg
Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172).

Zeposia 0,92 mg
Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172).

Painomuste

Sellakka (E904)
Musta rautaoksidi (E172)
Propeeniglykoli (E1520)
Väkevä ammoniakkiliuos (E527)
Kaliumhydroksidi (E525)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyvinyylikloridi (PVC) / polyklooritrifluorieteeni (PCTFE) / alumiiniläpipainopakkaus.

Hoidon aloituspakkaus: Zeposia 0,23 mg ja 0,46 mg

Pakkauskoko 7 kovaa kapselia (4 × 0,23 mg, 3 × 0,46 mg).

Ylläpitopakkaus: Zeposia 0,92 mg

Pakkauskoko 28 tai 98 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Hoidon aloituspakkaus – Zeposia 0,23 mg / 0,46 mg kovat kapselit

EU/1/20/1442/001 (7 kovan kapselin pakkaus)

Ylläpitopakkaus – Zeposia 0,92 mg kovat kapselit

EU/1/20/1442/002 (28 kovan kapselin pakkaus)

EU/1/20/1442/003 (98 kovan kapselin pakkaus)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. toukokuuta 2020

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Alankomaat

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Zeposia-valmisteen (otsanimodin) markkinoille tuontia kaikissa jäsenvaltioissa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintä- ja jakelutavoista ja muista ohjelmaan liittyvistä yksityiskohdista.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa otsanimodia on myynnissä, kaikille otsanimodin määräämistä harkitseville terveydenhuollon ammattilaisille annetaan terveydenhuollon ammattilaisen tietopaketti, joka sisältää seuraavat:

- tietoa siitä, mistä uusimman valmisteyhteenvedon saa
- terveydenhuollon ammattilaisen tarkistuslista
- potilaan/hoitajan opas
- potilaskortti.

Terveysthuollon ammattilaisen tarkistuslista

Terveysthuollon ammattilaisen tarkistuslistan on sisällettävä seuraavat avainviestit:

- Annoksen nostaminen hoitotasolle hoitoa aloitettaessa
 - o Hoito aloitetaan 0,23 mg:lla kerran vuorokaudessa päivinä 1–4, minkä jälkeen annosta suurennetaan 0,46 mg:aan kerran vuorokaudessa päiviksi 5–7. Seitsemän päivää kestävä annoksen nostamisen jälkeen jatketaan päivästä 8 eteenpäin kerran vuorokaudessa annettavalla annoksella 0,92 mg.
 - o Lievää tai keskivaikeaa kroonista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka A tai B) sairastaville potilaille suositellaan annoksen nostamista hoitotasolle seitsemän päivän aikana ja tämän jälkeen 0,92 mg:n annoksen ottamista kerran päivässä joka toinen päivä.
- Hoidon aloittaminen uudelleen keskeyttämisen jälkeen
 - o Annos pitää nostaa hoitotasolle vähitellen edellä kuvatulla tavalla myös silloin, jos hoito keskeytyy:
 - o yhden tai useamman vuorokauden ajaksi hoidon ensimmäisten 14 päivän aikana
 - o yli 7 peräkkäisen vuorokauden ajaksi, kun hoidossa on meneillään päivät 15–28
 - o yli 14 peräkkäisen vuorokauden ajaksi, kun hoitoa on jatkunut yli 28 päivää.
- Jos hoito keskeytyy yllä mainittua lyhyemmäksi ajaksi, hoitoa jatketaan ottamalla seuraava annos suunnitellusti.
- Tarkkailuvaatimukset hoidon aloitusvaiheessa:
 - Ennen ensimmäistä annosta
 - o Sydänsähkökäyrä (EKG) on otettava lähtötilanteessa ennen ensimmäistä otsanimodiannosta.
 - o Transaminaasi- ja bilirubiiniarvot on tarkistettava ajantasaisista (viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana tehdyistä) maksan toimintakokeista.
 - o Täydellinen verenkuvaa, mukaan lukien lymfosyyttiarvo, on tarkistettava ajantasaisista (viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana tai edellisen hoidon lopettamisen jälkeen tehdyistä) verikokeista.
 - o Potilaat, joilla on diabetes mellitus, uveiitti tai aiempi verkkokalvosairaus, on ohjattava silmien tutkimukseen ennen otsanimodi hoidon aloittamista.
 - o Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen otsanimodihoidon aloittamista, ja sen tuloksen on oltava negatiivinen.
 - 6 tunnin jakso ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, jotka vaativat ensimmäisen annoksen jälkeistä tarkkailua
 - o Potilailla, joilla on ennestään tiettyjä sydänsairauksia (leposyke < 55 lyöntiä minuutissa, toisen asteen eteis-kammiokatkos [tyyppiä Mobitz I] tai aiempi sydäninfarkti tai sydämen vajaatoimintaa)
 - o potilaan tilaa tulee tarkkailla oireilevan bradykardian merkkien ja oireiden varalta 6 tunnin ajan ensimmäisen otsanimodiannoksen jälkeen mittaamalla potilaan syke ja verenpaine tunnin välein
 - o EKG tulee ottaa ennen tätä 6 tunnin tarkkailujaksoa ja sen päätteeksi.
 - o Pidempi tarkkailu saattaa olla tarpeen seuraavissa tapauksissa, jos 6 tunnin kuluttua annoksesta
 - o potilaan syke on alle 45 iskua minuutissa
 - o potilaan syke on alimmillaan sitten annoksen antamisen, mikä viittaa siihen, ettei sykkeen suurin lasku ole välttämättä vielä tapahtunut
 - o kuusi tuntia annoksen jälkeen otetussa EKG:ssä näkyy viitteitä uuden toisen tai korkeamman asteen eteis-kammiokatkoksen ilmenemisestä
 - o QTc-väli on ≥ 500 ms.

Tällöin on aloitettava asianmukainen hoito, ja potilaan tarkkailua on jatkettava, kunnes oireet/löydökset ovat korjaantuneet. Jos lääketieteellinen hoito on tarpeen, tarkkailua tulee jatkaa yön yli, ja 6 tunnin tarkkailujakso on toistettava toisen otsanimodiannoksen jälkeen.

- Kun otsanimodihoito aloitetaan potilaalle, jolla on:
 - o anamneesissa sydämenpysähdys, aivoverisuonisairaus, kontrolloimaton hypertensio tai vaikea hoitamaton uniapnea, aikaisemmin esiintynyttä toistuvaa pyörtyilemistä tai oireilevaa bradykardiaa,
 - o aiempi merkittävä QT-välin pidentyminen (QTc yli 500 ms) tai muita QT-välin pidentymisen riskejä, tai muunlainen bradykardiaa mahdollisesti aiheuttava lääkitys kuin beetasalpaaja tai kalsiuminestäjä,
 - o tai käynnissä oleva luokan Ia (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkitys,
 kardiologia on konsultoitava ennen otsanimodihoidon aloittamista sen selvittämiseksi, voidaanko otsanimodihoito aloittaa turvallisesti sekä sopivan seurantastrategian määrittämiseksi.
- Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa otsanimodihoitoa potilaille, jotka ottavat lääkkeitä, joiden tiedetään hidastavan sykettä.
- Otsanimodihoito on vasta-aiheista seuraavissa tapauksissa:
 - o immuunipuutostila, joka altistaa systeemisille opportunistisille infektioille
 - o vaikeat aktiiviset infektiot, aktiiviset krooniset infektiot, kuten hepatiitti ja tuberkuloosi
 - o aktiiviset maligniteetit
 - o vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C)
 - o sydäninfarkti, epästabiili angina pectoris, aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), sairaalahoitoa vaatinut kompensoimaton sydämen vajaatoiminta tai NYHA (New York Heart Association) -luokan III tai IV sydämen vajaatoiminta viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana
 - o potilaalla on tai on ollut toisen asteen eteis-kammiokatkos tyyppiä 2, kolmannen asteen eteis-kammiokatkos tai sairas sinus -oireyhtymä, paitsi jos potilaalla on toimiva tahdistin
 - o raskausaika ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä
 - o yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.
- Otsanimodi vähentää perifeeristen veren lymfosyyttien määrää. Täydellinen verenkuva (TVK) on tarkistettava kaikilta potilailta ennen otsanimodihoidon aloittamista (viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana tai aiemman hoidon keskeyttämisen jälkeen), ja sitä on seurattava säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Jos tuloksista vahvistetaan, että lymfosyyttien määrä on $< 0,2 \times 10^9/l$, otsanimodihoito on keskeytettävä kunnes määrä palaa tasolle $> 0,5 \times 10^9/l$, jolloin hoidon aloittamista uudelleen voidaan harkita.
- Otsanimodilla on immuunivastetta heikentävä vaikutus, joka altistaa potilaat infektioille, mukaan lukien opportunistisille infektioille, ja saattaa suurentaa maligniteettien, myös ihosyöpien, kehittymisen riskiä. Potilaita tulee tarkkailla huolellisesti, etenkin jos heillä on muita sairauksia tai tunnettuja riskitekijöitä, kuten aiemmin saatu immunosuppressiivinen hoito. Jos potilasta epäillään riskitapaukseksi, hoidon lopettamista on harkittava tapauskohtaisesti.
 - o Jos potilaalla on jokin vaikea aktiivinen infektio, hoidon aloittamista pitää lykätä, kunnes infektio on poistunut. Jos potilas saa vakavan infektion, on harkittava hoidon keskeyttämistä. Potilaille ei saa antaa samanaikaisesti antineoplastisia, immuunivastetta muuntavia tai ei-kortikosteroidisia immunosuppressiivisia hoitoja immuunijärjestelmään kohdistuvien additiivisten vaikutusten riskin takia.
 - o Potilaita on syytä tarkkailla tyvisolusyövän ja muiden ihokasvainten varalta. Potilaita on kehoitettava välttämään altistumista auringonvalolle ilman suojaa. Potilaille ei saa antaa samanaikaisesti valohoitoa UV-B-säteillä eikä PUVA-fotokemoterapiaa.
- Potilaita on ohjeistettava ilmoittamaan infektion merkeistä ja oireista viipymättä lääkkeen määränneelle lääkärille otsanimodihoidon aikana ja vielä 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.
 - o Jos potilaalla esiintyy infektion oireita otsanimodihoidon aikana tai 3 kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä, hänelle on tehtävä viipymättä diagnostinen arviointi.
 - o Lääkärin on tarkkailtava potilasta PML:ään viittaavien kliinisten oireiden – mukaan lukien odottamattomien neurologisten tai psykiatristen oireiden – tai magneettikuvauslöydösten varalta. Jos PML:ää epäillään, potilaalle tulee tehdä täydellinen lääkärintarkastus ja neurologinen tutkimus (mukaan lukien mahdollinen magneettikuvaus) ja otsanimodihoito on keskeytettävä, kunnes PML:n mahdollisuus on suljettu pois. Jos potilaalla todetaan PML, otsanimodihoito on lopetettava. Elpyvän

immunitetin tulehdusoireyhtymää (IRIS) on raportoitu S1P-reseptorien muuntajilla hoidetuilla MS-potilailla, joille kehittyi PML ja joiden hoito siksi keskeytettiin. IRIS-oireyhtymän kehittymisaika PML-potilailla oli yleensä viikoista kuukausiin S1P-reseptorien muuntajien käytön keskeyttämisen jälkeen. IRIS-oireyhtymän kehittymistä on tarkkailtava ja siihen liittyvän tulehduksen asianmukainen hoito aloitettava.

- o Eläviä, heikennettyjä rokotteita tulee välttää otsanimodihoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Vesirokkoviruksen (VZV) vasta-aineet on syytä tarkistaa, jos terveydenhuollon ammattilainen ei pysty vahvistamaan, että potilas on joko sairastanut vesirokon tai saanut dokumentoidusti koko vesirokkorokotesarjan. Jos potilaalla ei ole vasta-aineita, vesirokkorokote on suositeltavaa antaa vähintään kuukautta ennen otsanimodihoidon aloittamista.
- Otsanimodihoito on vasta-aiheista raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä.
 - o Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on saatava raskaustestistä negatiivinen tulos ennen hoidon aloittamista. Testi on toistettava asianmukaisin väliajoin.
 - o Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on ennen hoidon aloittamista kerrottava otsanimodiin liittyvistä, sikiöön kohdistuvista riskeistä ja annettava potilaskortti.
 - o Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä otsanimodihoidon aikana ja vähintään 3 kuukautta otsanimodihoidon lopettamisen jälkeen.
 - o Otsanimodihoito on lopetettava 3 kuukautta ennen kuin potilas yrittää tulla raskaaksi.
 - o Potilas ei saa tulla raskaaksi hoidon aikana. Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, otsanimodihoito on lopetettava. Lääketieteellistä neuvontaa on annettava otsanimodihoitoon liittyvien, sikiöön kohdistuvien haitallisten vaikutusten riskistä, ja potilaalle on tehtävä ultraäänitutkimuksia.
 - o Sairauden uudelleenaktivoituminen on mahdollista, jos otsanimodihoito lopetetaan raskauden vuoksi tai koska potilas yrittää tulla raskaaksi.
- Maksan toimintakokeet (transaminaasi- ja bilirubiiniarvot) on tehtävä otsanimodihoidon aikana kuukausina 1, 3, 6, 9 ja 12 sekä siitä eteenpäin säännöllisin väliajoin.
- Verenpaine on mitattava säännöllisesti otsanimodihoidon aikana.
- Jos potilaalla on makulan turvotuksen näköoireita, hänen tilansa on arvioitava, ja jos makulan turvotus todetaan, otsanimodihoito tulee lopettaa. Jos potilaalla on diabetes mellitus, uveitti tai historiaa verkkokalvosairaudesta, potilaalle tulee tehdä silmien tarkastus ennen otsanimodihoidon aloittamista sekä säännöllisesti hoidon aikana.
- Lääkkeen määränneen lääkärin on annettava potilaalle/hoitajalle potilaan/hoitajan opas ja potilaskortti.

Potilaan/hoitajan opas

Potilaan/hoitajan oppaan on sisällettävä seuraavat avainviestit:

- Mitä otsanimodi on ja miten se vaikuttaa
- Mitä multipeliskleroosi on
- Mitä haavainen paksusuolitulehdus on
- Potilaan on luettava pakkausseloste huolellisesti ennen hoidon aloittamista ja säilytettävä se siltä varalta, että sitä tarvitaan myöhemmin hoidon aikana.
- Haittavaikutuksista ilmoittamisen tärkeys
- Potilaalta on otettava sydänsähkökäyrä (EKG) lähtötilanteessa ennen ensimmäistä otsanimodiannosta.
- Otsanimodia ei saa käyttää, jos sinulla on ollut viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana sydänkohtaus, rasisusrintakipua, aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö tai tiettyntyyppinen vaikea sydämen vajaatoiminta, tai jos sinulla on tiettyntyyppisiä sykkeen epäsäännöllisyyksiä tai poikkeavuuksia (rytmihäiriöitä) – lääkäri tutkii sydämesi ennen hoidon aloittamista. Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti sydämen sykettä hidastavia lääkkeitä. Tästä syystä potilaan on kerrottava kaikille häntä hoitaville lääkäreille, että hän saa otsanimodihoitoa.
- Potilailla, joilla on tiettyjä sydänsairauksia, sydämen sykettä on tarkkailtava vähintään 6 tunnin ajan ensimmäisen otsanimodiannoksen jälkeen, ja syke ja verenpaine on mitattava tunnin välein.

Myös sydänsähkökäyrä on otettava näiltä potilailta ennen tämän 6 tunnin pituisen jakson alkamista ja sen päätteeksi.

- Potilaan on ilmoitettava välittömästi lääkärille, jos hänellä esiintyy alhaisen sykkeen oireita (kuten heitehuimausta, kiertohuimausta, pahoinvointia tai sydämentykytystä) ensimmäisen otsanimodiannoksen jälkeen.
- Potilaan on kerrottava lääkkeen määränneelle lääkärille hoidon keskeytyksistä, sillä annoksen suurentamismenettely on ehkä aloitettava alusta. Tämä riippuu keskeytyksen kestosta ja siitä, miten kauan aikaa otsanimodihoidon aloittamisesta on kulunut.
- Potilaan on ilmoitettava lääkärille kaikista odottamattomista neurologisista ja/tai psykiatrisista oireista/merkeistä (kuten äkillisesti alkava vaikea päänsärky, sekavuus, kouristuskohtaukset, etenevä heikkous, kömpelyys ja näköhäiriöt) tai neurologisten oireiden nopeutuneesta pahenemisesta.
- Jos potilaiden mielestä MS pahenee tai he huomaavat uusia oireita Zeposia-hoidon aikana tai sen jälkeen, esimerkiksi muutoksia mielialassa tai käytöksessä, uutta tai pahenevaa heikkoutta toisella puolella kehoa, näön muutoksia, sekavuutta, muistihäiriöitä tai vaikeuksia puheessa ja kommunikoinnissa. Nämä voivat olla oireita PML:stä tai tulehdusreaktiosta (joka tunnetaan nimellä elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä eli IRIS), joka voi ilmetä PML-potilailla, joiden kehosta Zeposia poistuu, kun he eivät enää ota sitä.
- Potilaan on suositeltavaa ottaa vesirokkovirusrokotus 1 kuukausi ennen otsanimodihoidon aloittamista, mikäli potilaalla ei ole rokotesuojaa ja hän haluaa suojautua virukselta.
- Infektion merkit ja oireet, joista on ilmoitettava välittömästi lääkkeen määränneelle lääkärille otsanimodihoidon aikana ja vielä 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.
- Kaikista näön heikkenemiseen liittyvistä oireista on ilmoitettava välittömästi lääkkeen määränneelle lääkärille otsanimodihoidon aikana ja vielä 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.
- Raskaana olevat naiset ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, eivät saa käyttää otsanimodia. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi:
 - on saatava tietoa sikiöön kohdistuvista vakavista riskeistä.
 - on saatava negatiivinen tulos raskaustestistä ennen otsanimodihoidon aloittamista. Testi on toistettava asianmukaisin väliajoin.
 - on saatava tieto siitä, että otsanimodihoidon aikana ja vähintään 3 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen on käytettävä tehokasta ehkäisyä
 - on saatava tieto siitä, että sairauden uudelleenaktivoituminen on mahdollista, jos otsanimodihoidon lopetetaan raskauden vuoksi tai koska potilas yrittää tulla raskaaksi
 - on ilmoitettava lääkkeen määränneelle lääkärille välittömästi, jos he ovat tulleet raskaaksi (tarkoituksella tai vahingossa) otsanimodihoidon aikana tai 3 kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta. Potilaalle tulee tarjota ultraäänitutkimuksia tarvittaessa.
- Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen hoidon aloittamista. Maksan toimintaa on seurattava otsanimodihoidon aikana kuukausina 1, 3, 6, 9 ja 12 sekä siitä eteenpäin säännöllisin väliajoin. Potilaan on kerrottava lääkärille ihon tai silmänvalkuaisten kellastumisesta, virtsan epänormaalista tummuudesta, kivusta vatsan alueen oikealla puolella, väsymyksestä, ruokahaluttomuudesta tai selittämättömästä pahoinvoinnista ja oksentelusta, sillä ne voivat olla merkkejä maksavauriosta.
- Verenpaine on mitattava säännöllisesti otsanimodihoidon aikana.
- Otsanimodi saattaa suurentaa ihosyövän riskiä. Potilaiden on rajoitettava altistumistaan auringonvalolle ja UV-säteille (ultraviolettisäteille) suojaavilla vaatteilla ja käyttämällä säännöllisesti aurinkovoidetta (jossa on korkea suojakerroin).

Potilaskortti

Potilaskortissa (naisille, jotka voivat tulla raskaaksi) on oltava seuraavat avainviestit:

- Raskaana olevat naiset ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä, eivät saa käyttää otsanimodia.
- Lääkäri antaa ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen neuvontaa otsanimodin teratogeenisistä riskeistä ja vaadittavista toimista tämän riskin minimoimiseksi.
- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä otsanimodihoidon aikana ja 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

- Ennen hoidon aloittamista on tehtävä raskaustesti, ja lääkkeen määränneen lääkärin on vahvistettava, että testin tulos on negatiivinen. Testi on toistettava asianmukaisin väliajoin.
- Jos potilas tulee raskaaksi hoidon aikana, otsanimodihoito on lopetettava. Lääketieteellistä neuvontaa on annettava otsanimodihoitoon liittyvien, sikiöön kohdistuvien haitallisten vaikutusten riskistä, ja potilaalle on tehtävä ultraäänitutkimuksia.
- Otsanimodihoito on lopetettava 3 kuukautta ennen kuin potilas yrittää tulla raskaaksi.
- Sairauden uudelleenaktivoituminen on mahdollista, jos otsanimodihoito lopetetaan raskauden vuoksi tai koska potilas yrittää tulla raskaaksi.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**1 VIIKON HOIDON SISÄLTÄVÄ ALOITUSPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zeposia 0,23 mg kovat kapselit
Zeposia 0,46 mg kovat kapselit
otsanimodi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,23 mg:n kova kapseli sisältää 0,23 mg otsanimodia (hydrokloridina).
Yksi 0,46 mg:n kova kapseli sisältää 0,46 mg otsanimodia (hydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

Hoidon aloituspakkaus
Yhden viikon hoito-ohjelmaan tarvittava yksi 7 kovan kapselin pakkaus sisältää:
4 kovaa kapselia, joissa on 0,23 mg
3 kovaa kapselia, joissa on 0,46 mg

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.
Viikko 1
Päivä 1 – päivä 7
Katso päivittäisen annoksen koko taitettavasta kotelosta

QR-koodi lisättävä

www.zeposia-eu-pil.com

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1442/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Zeposia 0,23 mg
Zeposia 0,46 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS HOIDON ALOITUSPAKKAUSTA VARTEN

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeposia 0,23 mg kovat kapselit
Zeposia 0,46 mg kovat kapselit
otsanimodi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Bristol-Myers Squibb

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zeposia 0,92 mg kovat kapselit
otsanimodi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 0,92 mg:n kova kapseli sisältää 0,92 mg otsanimodia (hydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

28 kovaa kapselia

98 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

QR-koodi lisättävä

www.zeposia-eu-pil.com

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1442/002 (28 kovan kapselin pakkaus)
EU/1/20/1442/003 (98 kovan kapselin pakkaus)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Zeposia 0,92 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zeposia 0,92 mg kovat kapselit
otsanimodi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bristol-Myers Squibb

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Zeposia 0,23 mg kovat kapselit

Zeposia 0,46 mg kovat kapselit

Zeposia 0,92 mg kovat kapselit

otsanimodi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Zeposia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zeposia-valmistetta
3. Miten Zeposia-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zeposia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Zeposia on ja mihin sitä käytetään

Zeposia sisältää vaikuttavana aineena otsanimodia, joka kuuluu elimistössä vapaasti kiertävien valkosolujen (lymfosyyttien) määrää vähentävien lääkkeiden ryhmään.

Zeposia on tarkoitettu seuraaviin sairauksiin:

- multippeliskleroosi
- haavainen paksusuolitulehdus.

Multippeliskleroosi

Zeposia-valmiste on tarkoitettu aaltomaisesti etenevää MS-tautia (relapsoiva-remittoiva MS eli RRMS) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, kun tauti on aktiivinen.

- Multippeliskleroosi (MS-tauti) on sairaus, jossa immuunijärjestelmä (elimistön puolustusjärjestelmä, kuten valkosolut) hyökkää erehdyksessä aivojen ja selkäytimen hermoja ympäröivää suojakerrosta vastaan. Tämän vuoksi hermot eivät pysty toimimaan kunnolla, ja seurauksena voi olla erilaisia oireita, kuten tunnottomuutta, kävelyvaikeuksia sekä näkö- ja tasapaino-ongelmia.
- Aaltomaisesti etenevässä multippeliskleroosissa hermosoluihin kohdistuvien hyökkäysten välillä on paranemisvaiheita. Paranemisvaiheiden aikana oireet saattavat kadota, mutta jotkin ongelmista jatkuvat.

Zeposia auttaa suojaamaan hermoja hyökkäyksiltä estämällä tiettyjen valkosolujen pääsyä aivoihin ja selkärankaan, jossa ne voisivat aiheuttaa tulehduksen ja vaurioittaa hermojen suojakerrosta.

Haavainen paksusuolitulehdus

Zeposia on tarkoitettu keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta (haavainen koliitti) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon.

- Haavainen paksusuolitulehdus on tulehduksellinen suolistosairaus. Jos sinulla on haavainen paksusuolitulehdus, saat ensin muita lääkkeitä. Jos vasteesi näihin lääkkeisiin ei ole riittävän

hyvä tai et ole sietänyt niitä, sinulle saatetaan antaa Zeposia-valmistetta sairautesi oireiden ja merkkien vähentämiseksi.

Zeposia auttaa vähentämään haavaisessa paksusuolitulehduksessa esiintyvää tulehdusta estämällä tiettyjen valkosolujen pääsyä suolen sisäpinnan päällyskerrokseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Zeposia-valmistetta

Älä ota Zeposia-valmistetta

- jos olet allerginen otsanimodille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos terveydenhuollon ammattilainen on sanonut, että immuunijärjestelmäsi on vahvasti heikentynyt
- jos sinulla on ollut viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana sydänkohtaus, rasisrintakipua, aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) taikka tietyn tyyppinen vaikea sydämen vajaatoiminta
- jos sinulla on tietyn tyyppinen epäsäännöllinen tai poikkeava syke (rytmihäiriö) – lääkäri tutkii sydämesi ennen hoidon aloittamista
- jos sinulla on vaikea infektio, kuten hepatiitti tai tuberkuloosi
- jos sinulla on syöpä
- jos sinulla on vaikea maksavika
- jos olet raskaana, tai jos voit tulla raskaaksi etkä käytä tehokasta ehkäisyä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Zeposia-valmistetta, jos

- sinulla on alhainen sydämen syke tai otat taikka olet äskettäin ottanut sydämen sykettä laskevia lääkkeitä (kuten beetasalpaajia tai kalsiuminestäjiä)
- sinulla on hoitamattomia vaikeita hengitysvaikeuksia nukkuessasi (vaikea uniapnea)
- sinulla on maksavika
- sinulla on jokin infektio
- veressäsi on alentunut määrä lymfosyyteiksi kutsuttuja tietyn tyyppisiä valkosoluja
- sinulla ei ole koskaan ollut vesirokkoa tai et ole varma, onko sinulla ollut vesirokkoa
- olet äskettäin saanut tai olet oikeissa hankkia jonkin rokotuksen
- huomaat tai joku toinen huomaa, että MS-tautisi oireet pahenevat tai saat uusia tai tuntemattomia oireita. Ne voivat johtua harvinaisesta aivojen infektiosta, jota kutsutaan progressiiviseksi multifokaaliseksi leukoenkefalopatiaksi (PML) Jos PML todetaan, lääkäri lopettaa Zeposia-hoidon. Joillekin voi kuitenkin kehittyä reaktio, kun Zeposia poistuu kehosta. Tämä reaktio (joka tunnetaan nimellä elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä eli IRIS) voi johtaa tilan huononemiseen, mukaan lukien aivotointojen heikkenemiseen.
- sinulla on joskus ollut näkövaikeuksia tai muita oireita, jotka johtuvat nesteen kertymisestä verkkokalvon keskiosaan eli makulaan (makulan turvotus)
- sinulla on silmätulehdus (uveiitti)
- sinulla on diabetes (joka voi aiheuttaa silmäongelmia)
- sinulla on vaikea keuhkosairaus (keuhkofibroosi tai keuhkoahantauti).

Ennen kuin aloitat Zeposia-valmisteen ottamisen, lääkäri tutkii sydämesi ottamalla sydänfilmin (EKG).

Jos sinulla on tiettyjä sydänvikoja, lääkäri seuraa tilaasi vähintään ensimmäisten 6 tunnin ajan ensimmäisen annoksen ottamisesta.

Koska Zeposia saattaa aiheuttaa verenpaineen nousua, lääkäri saattaa haluta tarkistaa verenpaineesi säännöllisin väliajoin.

Jos sinulla ilmenee selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua, kipua vatsan alueen oikealla puolella (vatsakipua), väsymystä, ruokahaluttomuutta, ihon tai silmänvalkuaisten kellastumista (keltatautia)

ja/tai virtsan tummumista Zeposia-hoidon aikana, kerro heti lääkärille. Nämä oireet voivat johtua maksan ongelmasta.

Lääkäri antaa lähetteen verikokeisiin maksan toiminnan seuraamiseksi ennen hoitoa, sen aikana ja sen jälkeen. Jos koetulokset kertovat maksan ongelmasta, Zeposia-hoito voidaan joutua keskeyttämään.

Kun otat Zeposia-valmistetta (ja enintään 3 kuukauden ajan siitä, kun lopetat valmisteen ottamisen), saatat saada helpommin infektioita. Jos sinulla on jo ennestään jokin infektio, se saattaa pahentua. Kerro lääkärille, jos saat jonkin infektion.

Jos sinulla esiintyy Zeposia-hoidon aikana näköhäiriöitä, jatkuvasti pahenevaa heikkoutta, kömpelyyttä, muistin heikentymistä tai sekavuutta, tai jos sinulla on MS-tauti ja mielestäsi tautisi pahenee jatkuvasti, kerro siitä heti lääkärille. Oireet saattavat johtua harvinaisesta, progressiiviseksi multifokaaliseksi leukoenkefalopatiaksi (PML) kutsutusta aivotulehduksesta, joka saattaa johtaa vaikeaan vammautumiseen tai kuolemaan.

Jos sinulle tulee Zeposia-hoidon aikana kova päänsärky, tunnet olosi sekavaksi tai saat kouristuskohauksia ja näkösi heikkenee, kerro siitä heti lääkärille. Oireet saattavat johtua tilasta, jota kutsutaan nimellä posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES).

Koska Zeposia saattaa suurentaa ihosyövän riskiä, sinun on rajoitettava altistumistasi auringonvalolle ja UV-säteille (ultraviolettisäteille) suojaavilla vaatteilla ja käyttämällä säännöllisesti aurinkovoidetta (jossa on korkea suojakerroin).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Zeposia-valmisteen käyttäminen raskausaikana voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Ennen Zeposia-hoidon aloittamista lääkäri selittää riskit sinulle ja pyytää sinua tekemään raskaustestin, jolla varmistetaan, ettet ole raskaana. Saat lääkäriltä kortin, jossa kerrotaan, miksi et saa tulla raskaaksi Zeposia-hoidon aikana. Siinä kerrotaan myös, mitä sinun on tehtävä välttääksesi raskaaksi tulemisen Zeposia-hoidon aikana. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta ”Raskaus ja imetys”).

Jos mikä tahansa edellä mainituista seikoista koskee sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Zeposia-valmistetta.

MS-taudin paheneminen Zeposia-hoidon lopettamisen jälkeen

Kerro välittömästi lääkärille, jos MS-tautisi mielestäsi pahenee sen jälkeen, kun Zeposia-hoito on lopetettu (ks. ”Jos lopetat Zeposia-valmisteen oton” kohdassa 3).

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska Zeposia-valmistetta ei ole tutkittu lasten ja nuorten hoidossa.

Muut lääkevalmisteet ja Zeposia

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Zeposia voi vaikuttaa siihen, miten jotkin muut lääkkeet toimivat. Lisäksi jotkin muut lääkkeet voivat vaikuttaa siihen, miten Zeposia toimii.

Kerro ennen Zeposia-valmisteen ottamista lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos otat tai olet äskettäin ottanut seuraavia lääkkeitä:

- immuunivastetta heikentäviä tai muuntavia lääkkeitä (esim. siklosporiini)
- MS-taudin hoidossa käytettäviä lääkkeitä, kuten alemtutsumabia, beetainterferonia, dimetyylifumaraattia, glatirameeriasetaattia, mitoksantronia, natalitsumabia tai teriflunomidia
- haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa käytettäviä lääkkeitä, kuten atsatiopriinia ja 6-merkaptopuriinia
- gemfibrotsiilia, jota käytetään veren rasva-arvojen tai kolesteroliarvon alentamiseen

- klopidoogreeliä, jota käytetään veritulppien ehkäisyyn
- rifampisiiniä, joka on tuberkuloosin ja muiden vakavien infektioiden hoitoon käytettävä antibiootti
- monoamiinioksidaasin estäjiksi kutsuttuja lääkkeitä, joita käytetään masennuksen hoitoon (esim. fenelstiini) tai Parkinsonin taudin hoitoon (esim. selegiliini)
- sydämen sykettä laskevia lääkkeitä (kuten beetasalpaajia tai kalsiuminestäjiä)
- tietyn tyyppisiä rokotteita. Eläviä, heikennettyjä rokotteita tulee välttää hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Älä käytä Zeposia-valmistetta, jos olet raskaana, yrität tulla raskaaksi tai jos voit tulla raskaaksi etkä käytä tehokasta ehkäisyä. Zeposia-valmisteen käyttäminen raskausaikana voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Jos voit tulla raskaaksi, lääkäri kertoo sinulle tästä riskistä ennen Zeposia-hoidon aloittamista ja pyytää sinua tekemään raskaustestin, jolla varmistetaan, ettet ole raskaana. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Zeposia-hoidon aikana ja vähintään 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Kysy lääkäriltä luotettavista ehkäisymenetelmistä.

Lääkäri antaa sinulle kortin, jossa selitetään, miksi sinun ei pidä tulla raskaaksi Zeposia-valmisteen ottamisen aikana.

Jos tulet raskaaksi Zeposia-hoidon aikana, kerro siitä välittömästi lääkärille. Lääkäri keskeyttää hoidon (ks. ”Jos lopetat Zeposia-valmisteen oton” kohdassa 3). Sinulle järjestetään erityistä seurantaa ennen lapsen syntymää.

Imetys

Et saa imettää Zeposia-hoidon aikana. Zeposia voi kulkeutua rintamaitoon ja aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia lapselle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Zeposia-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Zeposia sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Zeposia sisältää kaliumia

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per kapseli, eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

3. Miten Zeposia-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

Kun aloitat Zeposia-valmisteen ottamisen, hoito on aloitettava pienellä annoksella, jota vähitellen suurennetaan. Näin vähennetään mahdollisia sydämen sykettä hidastavia vaikutuksia.

- Saat hoidon aloituspakkauksen, jonka avulla voit aloittaa hoidon edellä mainitusti. Pakkaus sisältää:
 - o 4 vaaleanharmaata kapselia, jotka sisältävät 0,23 mg otsanimodia. Sinun tulee ottaa yksi tällainen kapseli hoitopäivinä 1–4.
 - o 3 vaaleanharmaata ja oranssia kapselia, jotka sisältävät 0,46 mg otsanimodia. Sinun tulee ottaa yksi tällainen kapseli hoitopäivinä 5, 6 ja 7.

- Käytettyäsi aloituspakkauksen loppuun, eli hoitopäivänä 8, siirryt ylläpitopakkaukseen, jonka sisältämät oranssit kapselit sisältävät suositellun annoksen 0,92 mg otsanimodia. Jatkat hoitoa ottamalla säännöllisesti yhden 0,92 mg kapselin päivässä. Jos sinulla on lieviä tai keskivaikeita kroonisia maksaongelmia, lääkäri saattaa pienentää ylläpitoannostasi siten, että otat yhden 0,92 mg:n kapselin joka toinen päivä.

Miten Zeposia-valmistetta otetaan

- Zeposia otetaan suun kautta.
- Niele kapselit kokonaisina.
- Voit ottaa kapselin ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

Jos otat enemmän Zeposia-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Zeposia-valmistetta kuin sinun pitäisi, kerro siitä lääkärille tai mene heti sairaalaan. Ota lääkepakkaus ja tämä seloste mukaasi.

Jos unohdat ottaa Zeposia-valmistetta

- Jos unohdat ottaa yhden tai useamman annoksen ensimmäisten 14 päivän aikana Zeposia-hoidon aloittamisesta, keskustele lääkärin kanssa, miten voit aloittaa hoidon uudelleen.
- Jos unohdat Zeposia-annoksen ensimmäisten 14 päivän kuluttua Zeposia-hoidon aloittamisesta, ota se heti muistaessasi. Jos annos kuitenkin unohtuu koko päiväksi, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos normaaliin aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Zeposia-valmisteen oton

- Älä lopeta Zeposia-valmisteen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.
- Keskustele lääkärin kanssa, miten voit aloittaa hoidon uudelleen, jos olet keskeyttänyt Zeposia-valmisteen ottamisen
 - yhden tai useamman vuorokauden ajaksi hoidon ensimmäisten 14 päivän aikana.
 - yli 7 peräkkäisen vuorokauden ajaksi, kun hoidossa on meneillään päivät 15–28.
 - yli 14 peräkkäisen vuorokauden ajaksi, kun hoitoa on jatkunut yli 28 päivää.

Sinun on aloitettava uudelleen hoidon aloituspakkauksella.

Elimistössäsi on Zeposia-valmistetta jopa 3 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Lymfosityyttiarvosi voi myös pysyä alhaisena tänä aikana, ja tässä pakkausselosteessa kuvattuja haittavaikutuksia voi esiintyä (ks. kohta 2 ja ”*Mahdolliset haittavaikutukset*” kohdassa 4).

Kerro välittömästi lääkärille, jos MS-tautisi mielestäsi pahenee sen jälkeen, kun Zeposia-hoito on lopetettu.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro heti lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos havaitset minkä tahansa seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- **Yleinen:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä
 - matala syke
 - virtsatieinfektio
 - kohonnut verenpaine.

- **Melko harvinainen:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta
 - allerginen reaktio – oireisiin saattaa lukeutua ihottuma
 - näön sumentuminen (makulan turvotus).
- **Harvinainen:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta
 - progressiiviseksi multifokaaliseksi leukoenkefalopatiaksi (PML) kutsuttu aivotulehdus (ks. kohta 2)
 - maksavaurio.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos havaitset minkä tahansa seuraavista haittavaikutuksista:

- **Hyvin yleinen:** voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä
 - virusten aiheuttamat infektiot nenässä tai sieraimissa, nenäontelossa, suussa, kurkussa (nielussa) tai kurkunpäässä (larynks)
 - lymfosyyteiksi kutsuttujen tietyntyyppisten valkosolujen alentuneet määrät veressä.
- **Yleinen:** voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä
 - tulehdus kurkussa (faryngiitti)
 - viruksen aiheuttama hengitystieinfektio (keuhkoinfektion merkki)
 - vyöruusu (herpes zoster)
 - herpes simplex tai yskänrokko (huuliherpes)
 - päänsärky
 - verenpaineen lasku
 - nesteen kertymisen aiheuttama turvotus erityisesti nilkoissa ja jalkaterissä (perifeerinen turvotus)
 - kohonneet maksaentsyymi- tai bilirubiiniarvot verikokeissa (maksaongelmien merkki) tai ihon, limakalvojen tai silmänvalkuaisten keltaisuus (hyperbilirubinemia eli veren bilirubiinirunsaus)
 - keuhkojen poikkeavuudet, jotka voivat aiheuttaa hengenahdistusta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Zeposia-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 25 °C.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vaurioitunut tai siihen on kajottu.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Zeposia sisältää

- Vaikuttava aine on otsanimodi.
 - *Zeposia 0,23 mg kovat kapselit*
Yksi kova kapseli sisältää 0,23 mg otsanimodia (hydrokloridina).

- *Zeposia 0,46 mg kovat kapselit*
Yksi kova kapseli sisältää 0,46 mg otsanimodia (hydrokloridina).
- *Zeposia 0,92 mg kovat kapselit*
Yksi kova kapseli sisältää 0,92 mg otsanimodia (hydrokloridina).
- Muut aineet ovat
 - *Kapselin sisältö:*
mikrokiteinen selluloosa, kolloidinen vedetön piidioksidi, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti.
 - *Kapselin kuori:*
 - 0,23 mg:n kapselissa on liivatetta, titaanidioksidia (E171), keltaista rautaoksidia (E172), mustaa rautaoksidia (E172) ja punaista rautaoksidia (E172).
 - 0,46 mg:n kapselissa on liivatetta, titaanidioksidia (E171), keltaista rautaoksidia (E172), mustaa rautaoksidia (E172) ja punaista rautaoksidia (E172).
 - 0,92 mg:n kapselissa on liivatetta, titaanidioksidia (E171), keltaista rautaoksidia (E172) ja punaista rautaoksidia (E172).
 - *Painomuste:* musta rautaoksidi (E172), sellakka (E904), propeeniglykoli (E1520), väkevä ammoniakkiliuos (E527), kaliumhydroksidi (E525)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Zeposia 0,23 mg on 14,3 mm pitkä kova kapseli, jonka ylä- ja alaosat ovat vaaleanharmaita ja läpinäkymättömiä ja jonka yläosaan on painettu mustalla painomusteella ”OZA” ja alaosaan ”0.23 mg”.
- Zeposia 0,46 mg on 14,3 mm pitkä läpinäkymättömän kova kapseli, jonka yläosa on oranssin värinen ja alaosa vaaleanharmaa, ja jonka yläosaan on painettu mustalla painomusteella ”OZA” ja alaosaan ”0.46 mg”.
- Zeposia 0,92 mg on 14,3 mm pitkä kova kapseli, jonka ylä- ja alaosat ovat oranssin värisiä ja läpinäkymättömiä ja jonka yläosaan on painettu mustalla painomusteella ”OZA” ja alaosaan ”0.92 mg”.

Pakkauskoot

- Hoidon aloituspakkaus on taitettava kotelo, joka sisältää 7 kovaa kapselia: 4 kappaletta 0,23 mg:n kovia kapsелеita ja 3 kappaletta 0,46 mg:n kovia kapsелеita.
- Ylläpitopakkaus sisältää 28 kappaletta 0,92 mg:n kovia kapsелеita tai 98 kappaletta 0,92 mg:n kovia kapsелеita

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu/>.

Tarkat tiedot tästä lääkevalmisteesta voit nähdä myös lukemalla ulkopakkauksen QR-koodin älypuhelimien avulla. Samat tiedot ovat saatavilla myös osoitteesta www.zeposia-eu-pil.com.

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt otsanimodia koskevista määräaikaisista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymää (IRIS-oireyhtymää) koskevat kirjallisuudesta saatavilla olevat tiedot ja todennäköinen vaikutusmekanismi, PRAC pitää vähintään kohtuullisen mahdollisena, että otsanimodilla on syy-yhteys IRIS-oireyhtymän ilmenemiseen. PRAC tuli siihen johtopäätökseen, että otsanimodia sisältävien tuotteiden valmistetietoja on muutettava tietojen mukaisesti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Otsanimodia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että otsanimodia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) muuttamista.