

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zeposia 0,23 mg kemény kapszula
Zeposia 0,46 mg kemény kapszula
Zeposia 0,92 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Zeposia 0,23 mg kemény kapszula

0,23 mg ozanimidot tartalmaz ozanimod-hidroklorid formájában kemény kapszulánként.

Zeposia 0,46 mg kemény kapszula

0,46 mg ozanimidot tartalmaz ozanimod-hidroklorid formájában kemény kapszulánként.

Zeposia 0,92 mg kemény kapszula

0,92 mg ozanimidot tartalmaz ozanimod-hidroklorid formájában kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

Zeposia 0,23 mg kemény kapszula

Világosszürke, átlátszatlan, 14,3 mm-es kemény kapszula, fekete tintával nyomott „OZA” felirattal a felső részén és „0.23 mg” felirattal az alsó részén.

Zeposia 0,46 mg kemény kapszula

Világosszürke, átlátszatlan felső résszel és átlátszatlan narancssárga alsó résszel rendelkező, 14,3 mm-es kemény kapszula, fekete tintával nyomott „OZA” felirattal a felső részén és „0.46 mg” felirattal az alsó részén.

Zeposia 0,92 mg kemény kapszula

Narancssárga, átlátszatlan, 14,3 mm-es kemény kapszula, fekete tintával nyomott „OZA” felirattal a felső részén és „0.92 mg” felirattal az alsó részén.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Sclerosis multiplex

A Zeposia azoknak a relabáló-remittáló sclerosis multiplex-ben (RRSM) szenvedő felnőtt betegeknek a kezelésére javallt, akiknek betegségét klinikai jellemzők vagy képalkotó eljárás alapján aktív állapotúként határozták meg.

Colitis ulcerosa

A Zeposia azoknak a közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában (CU) szenvedő felnőtt betegeknek a kezelésére javallt, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre vagy biológiai gyógyszerre, akiknél a terápiás válasz megszűnt, vagy akik intoleránsak voltak ezekre a kezelésekre.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a sclerosis multiplex (SM) vagy a colitis ulcerosa (CU) kezelésében jártas orvos felügyelete mellett kell megkezdeni.

Adagolás

A kezelés megkezdésekor, az 1. és a 7. nap között az ozanimod dózisát fokozatosan kell emelni az alábbi, 1. táblázatban megadottak szerint. A 7 napos dózisemelést követően a javasolt dózis naponta egyszer 0,92 mg ozanimod, a 8. naptól kezdődően.

1. táblázat: Dózisemelési rend:

1–4. nap	0,23 mg naponta egyszer
5–7. nap	0,46 mg naponta egyszer
8. naptól kezdve	0,92 mg naponta egyszer

A kezelés újraindítása a terápia megszakítását követően

Az 1. táblázatban feltüntetett dózisemelési rendet kell követni, ha a kezelést:

- 1 vagy több napra megszakították a kezelés első 14 napján.
- több mint 7, egymást követő napra megszakították a kezelés 15. és 28. napja között.
- több mint 14, egymást követő napra megszakították a kezelés 28. napja után.

Ha a kezelést a fenti időtartamnál rövidebb időre szakították meg, a kezelést a következő tervezett dózissal kell folytatni.

Különleges betegcsoportok

55 évesnél idősebb felnőttek és idősek

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre 55 évesnél idősebb RRSB-ben szenvedő betegek és ≥ 65 éves CU-ban szenvedő betegek körében. Nincs szükség dózismódosításra 55 évesnél idősebb betegek esetén. 55 évesnél idősebb SM-ben szenvedő betegeknél és 65 évesnél idősebb CU-ban szenvedő betegeknél elővigyázatosság szükséges, mivel ebben a populációban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre, és a mellékhatások kockázata emelkedett lehet, különösen hosszú távú kezelés esetén (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra vesekárosodásban szenvedő betegek esetén.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos (Child-Pugh A vagy B stádiumú), krónikus májkárosodásban szenvedő betegeknél javasolt a 7 napos dózisemelési rend végigvitele, ezt követően pedig minden másnap egyszer 0,92 mg dózis alkalmazása (lásd 5.2 pont).

Az ozanimodot nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Ezért a súlyos (Child-Pugh C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeket tilos ozanimoddal kezelni (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Zeposia biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A kapszulákat étkezés közben vagy attól függetlenül is be lehet venni.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Szisztémás opportunist fertőzésekre hajlamosító immunhiányos állapot (lásd 4.4 pont).
- Az utóbbi 6 hónapban myocardialis infarctusban (MI), instabil anginában, stroke-ban, tranzien ischaemiás attackban (TIA), kórházi ellátást igénylő dekompenzált szívelégtelenségben vagy a New York Heart Association (NYHA) szerinti III/IV. stádiumú szívelégtelenségben szenvedő betegek.
- A kórelőzményben szereplő vagy jelenleg fennálló II-es típusú, másodfokú atrioventricularis (AV-) blokk vagy harmadfokú AV-blokk vagy sick sinus szindróma, kivéve ha a beteg működő pacemakerrel rendelkezik.
- Súlyos, aktív fertőzések, aktív krónikus fertőzések, például hepatitis és tuberkulózis (lásd 4.4 pont).
- Aktív rosszindulatú daganatok.
- Súlyos májkárosodás (Child-Pugh C stádium).
- Terhesség alatt és hatékony fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nőknél (lásd 4.4 és 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Bradyarrhythmia

Az ozanimod-kezelés elindítása

Az ozanimod-kezelés elindítása előtt minden betegnél elektrokardiográfiás (EKG) vizsgálatot kell végezni az esetlegesen fennálló szívbetegség kimutatása érdekében. Bizonyos eleve fennálló betegségek esetén az első dózis alkalmazása után a beteg monitorozása ajánlott (lásd alább).

Az ozanimod-kezelés elkezdése után átmenetileg csökkenhet a szívfrekvencia (lásd 4.8 és 5.1 pont), ezért a kezdeti dózisévelési rendet kell követni, a fenntartó adagot (0,92 mg) a 8. napon érve el (lásd 4.2 pont).

A szívfrekvencia a kezdeti 0,23 mg-os ozanimod dózis beadása után 4 órával kezdett csökkenni. A legnagyobb mértékű átlagos csökkenés a bevétel után 5 órával alakult ki, majd az érték a bevétel után 6 órával állt vissza a kiindulási értékhez közelítő értékre. A dózis további emelése mellett nem tapasztaltak klinikailag releváns szívfrekvencia-csökkenést. A szívfrekvencia 40/perc alatti értékre való csökkenését nem figyelték meg. A szívfrekvencia ozanimod által kiváltott csökkenése szükség esetén visszafordítható atropin vagy izoprenalin parenterális adagolásával.

Körültekintően kell eljárni, amikor az ozanimod-kezelést béta-blokkolót vagy kalciumcsatorna-blokkolót (pl. diltiazem vagy verapamil) kapó betegnél kezdik el, a szívfrekvenciát csökkentő lehetséges additív hatás miatt. Béta-blokkoló- vagy kalciumcsatorna-blokkoló-kezelés elkezdhető az ozanimodot stabil dózisban szedő betegeknél.

Az ozanimod egyidejű alkalmazásának hatását béta-blokkolót kalciumcsatorna-blokkolóval kombinációban kapó betegeknél nem vizsgálták (lásd 4.5 pont).

Az első dózis hatásának ellenőrzése bizonyos meglévő szívbetegségek esetén

Az átmeneti szívfrekvencia-csökkenés ozanimod-kezelés elkezdésekor fennálló kockázata miatt az 55/percnél alacsonyabb nyugalmi szívfrekvenciával rendelkező, másodfokú (Mobitz I típusú) AV-blokkban szenvedő betegeket, illetve azokat, akiknek a kórelőzményében myocardialis infarctus vagy

szívelégtelenség szerepel, ajánlott monitorozni az első dózist követő 6 órában a tünetekkel járó bradycardia jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében (lásd 4.3 pont).

A 6 órás időszak alatt a betegeket monitorozni kell a pulzus és a vérnyomás óránkénti mérésével. A 6 órás időszak előtt és végén EKG-vizsgálat javasolt.

További megfigyelés javasolt, ha 6 órával az első dózis beadását követően:

- a beteg szívfrekvenciája 45 ütés/percnél alacsonyabb;
- a szívfrekvencia a dózis beadását követően mért legalacsonyabb értéket mutatja, ami arra utalhat, hogy a szívfrekvencia tovább csökkenhet;
- újonnan kialakult másod- vagy magasabb fokú AV-blokk jelei láthatók a dózis beadása után 6 órával készített EKG-felvételen;
- a QTc-szakasz ≥ 500 ms.

Ezekben az esetekben megfelelő kezelést kell indítani, és folytatni kell a megfigyelést, amíg a tünetek/kóros leletek nem rendeződnek. Amennyiben gyógyszeres kezelés szükséges, a monitorozást éjszakára is folytatni kell, és az ozanimod második dózisa után újabb 6 órás monitorozási időszak szükséges.

Az alábbi betegek ozanimod-kezelésének megkezdése előtt konzultálni kell kardiológussal az ozanimod-kezelés biztonságos megkezdhetőségének megítélése és a leginkább megfelelő monitorozási stratégia meghatározása érdekében:

- szív-megállás, cerebrovascularis betegség, nem kontrollált hypertonia vagy súlyos, kezeletlen alvási apnoe, ismétlődő syncope vagy tünetekkel járó bradycardia a kórelőzményben;
- a QT-szakasz eleve fennálló, jelentős megnyúlása (a QTc nagyobb mint 500 ms) vagy a QT-szakasz megnyúlását okozó egyéb kockázati tényezők állnak fenn, illetve ha a beteg olyan, a béta-blokkolótól és kalciumcsatorna-blokkolótól eltérő, másik gyógyszert szed, amely elősegítheti a bradycardia kialakulását;
- a bradycardiás betegeknél *torsades de pointes* típusú ritmuszavar eseteivel összefüggésbe hozott, Ia osztályú (pl. kinidin, dizopiramid) vagy III. osztályú (pl. amiodaron, szotalol) antiarrhythmias gyógyszert szedő betegeknél nem vizsgálták az ozanimodot.

Májkárosodás

Az aminoszénáz-, gamma-glutamil-transzferáz- (GGT-) és bilirubinszintek emelkedéséről számoltak be ozanimoddal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

A forgalomba hozatalt követő időszakban az ozanimoddal kezelt betegeknél előfordult klinikailag jelentős májkárosodás. A májkárosodás jelei, beleértve az emelkedett szérumbilirubinszinteket és az emelkedett összbilirubinszintet, már az első dózist követő tíz napon belül jelentkeztek. A súlyos fokú májkárosodás májátültetést tehet szükségessé (lásd 4.8 pont).

Az ozanimod-kezelés elkezdése előtt friss (azaz 6 hónapon belüli) transzamináz- és bilirubinszint eredménynek rendelkezésre kell állnia. Klinikai tünetek hiányában a májtranszaminázok és a bilirubin szintjét a kezelés 1., 3., 6., 9. és 12. hónapjában, majd azt követően rendszeres időközönként ellenőrizni kell. Ha a májtranszaminázok értéke a normálérték felső határának (ULN) 5-szöröse fölé emelkedik, a beteget gyakrabban kell ellenőrizni, beleértve a szérumbilirubin- és alkalikusfoszfatáz- (ALP) értékeinek ellenőrzését. A normálérték felső határának ötszörösét meghaladó, vagy a normálérték felső határának kétszeresénél nagyobb szérumbilirubinszint mellett a normálérték felső határának legalább háromszorosát meghaladó májtranszamináz-szint kimutatása esetén az ozanimod-kezelést abba kell hagyni, és csak akkor lehet újra elkezdni, ha a májtranszaminázok szintje normalizálódott (beleértve azt az esetet is, ha a májműködési zavar mögött egyéb okot fedeznek fel).

Azoknál a betegeknél, akiknél májműködési zavarra utaló tünetek jelentkeznek, mint például az ismeretlen eredetű hányinger, hányás, hasi fájdalom, fáradtság, kóros étvágytalanság vagy icterus és/vagy sötét vizelet, a májenzimek szintjét ellenőrizni kell, és az ozanimod adását abba kell hagyni, ha a jelentős májkárosodás beigazolódik. A kezelés újrakezdése attól függ majd, hogy

meghatározható-e a májkárosodásnak más oka, valamint attól, hogy a májműködési zavar visszatérésének kockázatához képest mekkora a kezelés ismételt elkezdésének előnye. Az eleve fennálló májbetegségben szenvedő betegeknél nagyobb lehet az emelkedett májenzimszintek kialakulásának kockázata ozanimod szedése mellett (lásd 4.2 pont).

Az ozanimodot nem vizsgálták az eleve fennálló súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő betegeknél, és a gyógyszert tilos alkalmazni az ilyen betegeknél (lásd 4.3 pont).

Immunszuppresszív hatások

Az ozanimodnak immunszuppresszív hatása van, ami növeli a fertőzések kockázatát a betegeknél, ideértve az opportunistá fertőzéseket is, továbbá fokozhatja a malignus elváltozások kialakulásának kockázatát, a bőr malignus elváltozásait is beleértve. Az orvosoknak gondosan ellenőrizniük kell a betegek állapotát, különösen a más betegségben is szenvedőket, illetve azokat, akiknél ismert kockázati tényezők állnak fenn, például korábbi immunszuppresszív kezelés. Ha a kockázat gyanítható, az orvosnak minden betegnél, egyedileg alaposan meg kell fontolnia, hogy a kezelést abba kell-e hagyni (lásd 4.3 pont).

Fertőzések

Az ozanimod a perifériás vérben a lymphocytaszám kiindulási értékhez viszonyított átlagosan körülbelül 45%-os csökkenését okozza a lymphocyták lymphoid szövetekben történő reverzibilis retenciója miatt. Ezért az ozanimod növelheti a fertőzésekre való fogékonyságot (lásd 4.8 pont).

Az ozanimod-kezelés megkezdése előtt be kell szerezni a legfrissebb (6 hónapon belüli vagy az előző SM, illetve CU elleni kezelés megszakítása után készített) lymphocytaszámot is tartalmazó, teljes vérvkép leletet.

A kezelés alatt is javasolt rendszeresen teljesvérvkép-vizsgálatot végezni. Igazolt $0,2 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb abszolút lymphocytaszám esetén az ozanimod-kezelést meg kell szakítani, amíg az érték $0,5 \times 10^9/l$ fölé nem emelkedik, amikor az ozanimod-kezelés újraindítása megfontolható.

Bármilyen aktív fertőzésben szenvedő betegeknél az ozanimod-kezelés megkezdését el kell halasztani a fertőzés megszűnéséig.

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy azonnal értesítsék kezelőorvosukat, ha bármilyen fertőzésre utaló tünetet tapasztalnak. A kezelés ideje alatt fertőzés tüneteit mutató betegeknél hatékony diagnosztikai és terápiás stratégiákat kell alkalmazni. Ha a betegnél súlyos fertőzés alakul ki, az ozanimod-terápia megszakítása megfontolandó.

Mivel a kezelés abbahagyását követően az ozanimod eliminációja akár 3 hónapig is eltarthat, a fertőzések észlelése érdekében a beteg állapotát ebben az időszakban is monitorozni kell.

Korábbi és egyidejű daganatellenes, nem kortikoszteroiddal végzett immunszuppresszív vagy immunmoduláló kezelések

A SM-es és CU-s betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban az ozanimodot kapó betegek nem részesülhettek egyidejűleg daganatellenes, nem kortikoszteroiddal végzett immunszuppresszív (pl. CU-ban azatioprin és 6-merkaptopurin), vagy immunmoduláló terápiában a SM és a CU kezelésére. A felsorolt kezelésekkel egyidejűleg alkalmazott ozanimod várhatóan fokozná az immunszuppresszió kockázatát, és ezért kerülendő.

CU klinikai vizsgálatokban a kortikoszteroidok egyidejű alkalmazását engedélyezték, és úgy tűnt, hogy ez nem befolyásolja az ozanimod biztonságosságát vagy hatásosságát, azonban az ozanimod és a kortikoszteroidok egyidejű alkalmazására vonatkozó hosszú távú adatok még mindig korlátozottak. Az immunszuppresszív gyógyszerekről ozanimodra történő váltáskor figyelembe kell venni a felezési időt

és a hatásmechanizmust az additív immunológiai hatás elkerülésre érdekében, ugyanakkor minimálisra csökkentve a betegség újraaktiválódásának kockázatát.

Az interferon- (IFN) vagy glatiramer-kezelés abbahagyása után az ozanimod alkalmazását általában azonnal el lehet kezdeni.

Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)

A PML a John Cunningham vírus (JCV) okozta, agyi opportunistá vírusfertőzés, amely jellemzően legyengült immunrendszerű betegeknél jelentkezik és halálhoz vagy súlyos fogyatékosághoz vezethet. PML-ről számoltak be ozanimoddal kezelt betegek körében (lásd 4.8 pont). PML-hez vezető JCV-fertőzés kialakulását figyelték meg bizonyos kockázati tényezőkkel összefüggésben (pl. immunszuppresszánsokkal végzett politerápia, súlyosan immunkompromittált betegek). A PML-lel kapcsolatos jellegzetes tünetek változatosak, napok vagy hetek alatt progrediálnak és többek között a következők lehetnek: az egyik testfél progresszív gyengesége vagy a végtagok ügyetlensége, látászavar, a gondolkodás, memória és tájékozódóképesség megváltozása, ami zavartsághoz és személyiségváltozáshoz vezet.

Az orvosoknak figyelniük kell olyan klinikai tünetekre vagy MR-eredményekre, amelyek progresszív multifokális leukoencephalopathiára utalhatnak. Pozitív MR-eredmények a klinikai tünetek és jelek megjelenése előtt észlelhetőek lehetnek. PML gyanúja esetén az ozanimod-kezelést fel kell függeszteni, amíg ki nem zárták a PML diagnózisát. Ha a diagnózis beigazolódik, az ozanimod-kezelést abba kell hagyni.

Azoknál az S1P-receptor-modulátorokkal kezelt SM-betegeknél, akiknél PML alakult ki, és akik ezt követően abbahagyták a kezelést, immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma (IRIS) esetekről számoltak be. Az IRIS a beteg állapotának klinikai romlásaként jelentkezik, amely gyors lehet, súlyos neurológiai szövődményekhez vagy halálhoz vezethet, és gyakran jellegzetes MR-vizsgálattal kimutatható elváltozásokkal jár. A PML-ben szenvedő betegeknél az S1P-receptor-modulátor-kezelés abbahagyását követően az IRIS kialakulásáig eltelt idő általában néhány hét vagy hónap volt. A beteg állapotát monitorozni kell az IRIS észlelése érdekében, és az egyidejűleg kialakuló gyulladás megfelelő kezelését meg kell kezdeni.

Védőoltások

A védőoltások hatásosságáról és biztonságosságáról az ozanimodot szedő betegek esetében nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az élő legyengített kórokozókat tartalmazó vakcinák alkalmazását kerülni kell az ozanimod-kezelés alatt és az azt követő 3 hónapban.

Ha szükség van élő legyengített kórokozókat tartalmazó vakcina beadására, az oltást legalább 1 hónappal az ozanimod-kezelés elindítása előtt kell alkalmazni. Az ozanimod-kezelés megkezdése előtt ajánlott beoltani varicella zoster vírus (VZV) ellen azokat a betegeket, akiknél nem bizonyított a VZV elleni immunitás.

Cutan neoplasmák

A III. fázisú kontrollos SM klinikai vizsgálatokban az ozanimod alkalmazása mellett jelentett neoplasmák fele nem-melanoma típusú malignus bőrdaganat volt, a leggyakoribb bőrdaganat pedig a basalsejtes carcinoma volt, amelyet hasonló incidenciával jelentettek a kombinált ozanimod- (0,2%, 3 beteg) és a béta-1a interferon- (0,1%, 1 beteg) csoportban.

Kontrollos CU klinikai vizsgálatokban ozanimoddal kezelt betegek körében egy betegnek (0,2%) volt laphámsejtes bőrcarcinómája az indukciós időszakban, és egy betegnek (0,4%) basalsejtes carcinómája a fenntartó időszakban. A placebóval kezelt betegek körében nem voltak esetek.

Mivel fennáll a malignus bőrnövedékek potenciális kockázata, fel kell hívni az ozanimoddal kezelt betegek figyelmét arra, hogy kerüljék a védelem nélküli napfény-expozíciót. Ezek a betegek nem kaphatnak egyidejűleg UV-B-sugárzást alkalmazó fototerápiát, illetve PUVA-fotokemoterápiát.

Macula oedema

Látást befolyásoló tünetekkel járó vagy anélküli macula oedemát figyeltek meg ozanimod alkalmazása mellett (lásd 4.8 pont) olyan betegeknél, akiknél már előzetesen fennálltak kockázati tényezők vagy társbetegségek.

Fokozott a macula oedema kialakulásának kockázata olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében uveitis, diabetes mellitus szerepel, illetve alap- vagy kísérőbetegséggént retinabetegség áll fenn (lásd 4.8 pont). A diabetes mellitusban vagy uveitisben szenvedő betegeknél és azoknál, akiknek az anamnézisében retinabetegség szerepel, javasolt szemészeti vizsgálatot végezni az ozanimod-kezelés megkezdése előtt, majd rendszeresen megismételni a vizsgálatot a kezelés ideje alatt.

A macula oedema látást befolyásoló tüneteivel jelentkező betegeket ki kell vizsgálni, és ha a diagnózis beigazolódik, az ozanimod-kezelést meg kell szakítani. Az ozanimod-kezelésnek a macula oedema megszűnését követő újrakezdésével kapcsolatos döntésnél figyelembe kell venni az adott betegre vonatkozó potenciális előnyöket és kockázatokat.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

A PRES erős fejfájás, zavartság, görcsrohamok és látásvesztés hirtelen kialakulásával járó betegség. A PRES tünetei általában reverzibilisek, de ischaemiás stroke vagy cerebrális vérzés kialakulásáig progrediálhatnak. Ozanimoddal végzett kontrollós SM klinikai vizsgálatokban egy Guillain–Barré-szindrómában szenvedő betegnél kialakult, egyetlen PRES esetről számoltak be. PRES gyanúja esetén az ozanimod-kezelést fel kell függeszteni.

A vérnyomásra gyakorolt hatások

Az SM-es és CU-s betegekkal végzett, kontrollós klinikai vizsgálatokban gyakrabban jelentettek hypertóniát az ozanimoddal kezelt betegeknél, mint az intramuszkuláris (im.) béta-1a interferonnal (SM) vagy placebóval (CU) kezelt betegeknél, valamint az egyidejű ozanimod- és SSRI- vagy SNRI-kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.8 pont). A vérnyomást az ozanimoddal végzett kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell.

Légzőrendszeri hatások

Az ozanimodot a súlyos légzőszervi betegségben, pulmonalis fibrosisban és krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek

Az ozanimod egyidejű alkalmazása nem ajánlott monoaminoxidáz- (MAO-) gátlókkal vagy CYP2C8-enziminduktorokkal (rifampicin) (lásd 4.5 pont).

Fogamzóképes nők

A magzatra nézve fennálló kockázat miatt az ozanimod terhesség alatt és hatékony fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nőknél ellenjavallt. A kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes nőt tájékoztatni kell erről a magzati kockázatról, negatív eredményű terhességi teszt szükséges, továbbá hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, valamint az ozanimod alkalmazásának abbahagyása után még 3 hónapig (lásd 4.3 és 4.6 pont és az Egészségügyi szakemberek által alkalmazandó ellenőrzőlistában szereplő információk).

Az SM újraaktiválódása az ozanimod-kezelés leállítását követően

Más S1P-receptor-modulátorral végzett kezelés leállítását követően ritka esetekben számoltak a betegség súlyos fellángolásáról, a betegség reboundot is ideértve. Az ozanimod hosszú távú kiterjesztett

vizsgálatában az ozanimod-kezelés végleges leállítását követően a betegek 3,3%-ánál jelentettek klinikai relapszust, amelyek egyike sem járt a betegség súlyos fellángolásával vagy a mozgáskorlátozottság súlyos fokozódásával. A betegek állapotát figyelni kell az ozanimod-kezelés leállítása után a betegségaktivitás visszatérésének észlelése érdekében, és szükség szerint megfelelő kezelést kell elkezdeni.

Az ozanimod-kezelés abbahagyása után, PML fennállása esetén ajánlott a betegek állapotának monitorozása az immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma (PML-IRIS) kialakulásának észlelése érdekében (lásd fent a „Progresszív multifokális leukoencephalopathia” pontot).

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Káliumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Daganatellenes, immunmoduláló vagy nem kortikoszteroid típusú immunszuppresszív kezelések

Az additív immunrendszeri hatások kockázata miatt a daganatellenes, immunmoduláló vagy nem kortikoszteroiddal végzett immunszuppresszív kezeléseket nem szabad egyidejűleg alkalmazni (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Védőoltások

Az ozanimod-kezelés ideje alatt és utána legfeljebb 3 hónapig előfordulhat, hogy a védőoltás kevésbé hatásos. Élő, legyengített kórokozókat tartalmazó vakcinák alkalmazása a fertőzések kockázatát hordozhatja, ezért azt kerülni kell az ozanimod-kezelés alatt és a kezelés után még további 3 hónapig (lásd 4.4 pont).

A monoaminoxidáz- (MAO) gátlók hatása az ozanimodra

A MAO-gátlókkal való lehetséges klinikai interakciót nem vizsgálták. A MAO-B-gátlókkal való egyidejű alkalmazás azonban csökkentheti a főbb aktív metabolitok expozícióját, és így csökkent klinikai választ eredményezhet. A MAO-gátlók (pl. szelegilin, fenelzin) és az ozanimod egyidejű alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

A CYP2C8-induktorok hatása az ozanimodra

A dinamikus egyensúlyi állapotú, naponta egyszer 600 mg-os dózisban alkalmazott rifampicin (a CYP3A és a P-gp erős és a CYP2C8 közepesen erős induktora) és egyetlen 0,92 mg-os ozanimod-dózis egyidejű alkalmazása mintegy 60%-kal csökkentette a főbb aktív metabolitok expozícióját (AUC) a CYP2C8 indukciója által, ami csökkent klinikai válaszhoz vezethet. A CYP2C8-induktorok (pl. rifampicin) és az ozanimod egyidejű alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Az ozanimod hatása a szívfrekvenciát vagy az atrioventricularis vezetést csökkentő gyógyszerekre (pl. béta-blokkolók vagy kalciumcsatorna-blokkolók)

Egészségeseknél az ozanimod 0,23 mg-os egyszeri dózisa a naponta egyszeri 80 mg dózisé, elhúzódó hatású propranolol-készítmény (dinamikus egyensúlyi állapotban) vagy naponta egyszeri 240 mg diltiazem mellett nem okozott klinikailag jelentős további szívfrekvencia vagy PR-szakasz változást az önmagában alkalmazott propranololhoz vagy diltiazemhez képest. Elővigyázatosság szükséges, ha

béta-blokkolóval vagy kalciumcsatorna-blokkolóval kezelt betegnél kezdenek ozanimod-kezelést (lásd 4.4 pont). Bradycardiára hajlamosító egyéb gyógyszereket és bradycardiás betegeknél esetenként *torsades de pointes* típusú ritmuszavart kiváltó antiarritmiás gyógyszereket alkalmazó betegeknél az ozanimod alkalmazását nem vizsgálták.

A CYP2C8-gátlók hatása az ozanimodra

A gemfibrozil (a CYP2C8 erős gátlója) naponta kétszer 600 mg-os dózisban, dinamikus egyensúlyi állapotban történő egyidejű alkalmazása egyetlen 0,46 mg-os ozanimod dózissal mintegy 47–69%-kal növelte a főbb aktív metabolitok expozícióját (AUC). Óvatosan kell eljárni az ozanimod és erős CYP2C8-gátlók (pl. gemfibrozil, klopidozrel) egyidejű alkalmazásakor.

Az emlőrák-rezisztencia fehérje- (BCRP) gátlók hatása az ozanimodra

Az ozanimod ciklosporinnal, egy erős BCRP-gátlóval való egyidejű alkalmazása nem volt hatással az ozanimod és fő aktív metabolitjainak (CC112273 és CC1084037) expozíciójára.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás nőknél

A Zeposia hatékony fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nőknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Ezért fogamzóképes nőknél a kezelés megkezdése előtt meg kell bizonyosodni a terhességi teszt negatív eredményéről, majd megfelelő időközönként a tesztet meg kell ismételni. Tájékoztatni kell a beteget a magzatra nézve fennálló kockázatról. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az ozanimod-kezelés alatt, valamint a kezelés befejezése után még 3 hónapig (lásd 4.4 pont).

Az egészségügyi szakemberek által alkalmazandó ellenőrző listában szerepelnek speciális intézkedések is. Ezeket az intézkedéseket végre kell hajtani az ozanimod nők számára történő felírása előtt és a kezelés alatt.

Amennyiben tervezett gyermekvállalás miatt leállítják az ozanimod-terápiát, figyelembe kell venni, hogy a betegség ismét aktívvá válhat (lásd 4.4 pont).

Terhesség

Az ozanimod terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak, beleértve a magzati veszteséget és rendellenességeket, konkrétan a vérerek fejlődési rendellenességeit, generalizált oedemát (anasarca), valamint a herék és csigolyák kóros helyzetét (lásd 5.3 pont). Ismert, hogy a szfingozin 1-foszfát az embriogenezis alatt részt vesz az érépződésben (lásd 5.3 pont).

Következésképpen a Zeposia ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont). A Zeposia-kezelést a tervezett gyermekvállalás előtt 3 hónappal abba kell hagyni (lásd 4.4 pont). Ha egy nő teherbe esik a kezelés alatt, a Zeposia alkalmazását abba kell hagyni. Az orvosnak tájékoztatnia kell a beteget a kezelés magzatra gyakorolt káros hatásainak kockázatáról, és ultrahangos vizsgálatokat kell végezni.

Szoptatás

Az ozanimod és metabolitjai szoptatás alatt kiválasztódnak a kezelt állatok tejébe (lásd 5.3 pont). Annak lehetősége miatt, hogy az ozanimod/metabolitjai a szoptatott csecsemőknél súlyos mellékhatásokat okozhatnak, az ozanimodot kapó nők nem szoptathatnak.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre termékenységgel kapcsolatos humán adatok. Állatkísérletekben termékenységre gyakorolt káros hatás nem volt megfigyelhető (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zeposia nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a nasopharyngitis (12,3%), a glutamát-piruvát-transzamináz - (ALAT/GPT-) szint emelkedése (5%) és a gamma-glutamiltranszferáz- (GGT) szint emelkedése (5,4%). Az ozanimod alkalmazásának megkezdése átmeneti bradycardia kialakulásához vezethet, amely általában az első hét végére megszűnik. Az egyéb súlyos mellékhatások közé tartoznak a súlyos opportunista fertőzések (ozanimoddal kezelt betegeknél PML előfordulásáról számoltak be), macula oedema (lásd 4.4 pont), magas vérnyomás és ritka esetben klinikailag jelentős májkárosodás (lásd 4.4 pont).

A kezelés megszakításához vezető leggyakoribb mellékhatások az SM klinikai vizsgálatokban a májenzimszintek emelkedésével voltak összefüggésben (1,1%). A kontrollos CU klinikai vizsgálatokban a kezelés megszakításához vezető májenzimszint-emelkedés a betegek 0,4%-ánál fordult elő.

Az átfogó biztonságossági profil hasonló volt a sclerosis multiplexben, illetve a colitis ulcerosában szenvedő betegek körében.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az SM és CU klinikai vizsgálatokban ozanimoddal kezelt betegeknél megfigyelt, valamint a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból, így a spontán bejelentésekből származó valamennyi mellékhatás szervrendszeri kategóriák (SOC) és gyakoriság szerint van felsorolva az alábbiakban. Az egyes szervrendszeri és gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint szerepelnek.

A gyakoriságot a következőképpen határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$).

2. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	nasopharyngitis
	Gyakori	pharyngitis
		vírusos légúti fertőzés*****
		húgyúti fertőzés*,*****
		herpes zoster-fertőzés*****
		herpes simplex-fertőzés*****
	Ritka	progresszív multifokális leukoencephalopathia
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	lymphopenia*****
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	hyperszenzitivitás (a bőrkiütést és az urticariát is ideértve*)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	fejfájás

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság	Mellékhatás
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	macula oedema**
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	bradycardia*,*****
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	hypertonia*†,***** orthostaticus hypotonia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint*****
		emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint*****
		emelkedett bilirubinszint a vérben*****
	Ritka	májkárosodás*****
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	perifériás oedema
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	kóros tüdőfunkciós teszt eredmény****,*****

*A felsorolt mellékhatások közül legalább egyet súlyosként jelentették

† Idesorolható a hypertonia, az esszenciális hypertonia és a vérnyomás-emelkedés (lásd 4.4 pont).

**Korábban már fennálló tényezők esetében (lásd 4.4 pont)

***beleértve a csökkent tüdőfunkciós teszt eredményt, a légzésfunkciós vizsgálat kóros eredményét, a csökkent erőltetett vitálkapacitást, a csökkent szén-monoxid diffúziós kapacitást, a csökkent erőltetett kilégzési térfogatot

**** A forgalomba hozatalt követő jelentésekből származó mellékhatások

***** lásd a Kiválasztott mellékhatások leírása cím alatt

Kiválasztott mellékhatások leírása

Emelkedett májenzimszintek

SM klinikai vizsgálatokban az ALAT/GPT-értékek a normálérték felső határának (upper limit of normal, ULN) ötszörösére vagy ezt meghaladó szintre emelkedtek a 0,92 mg ozanimoddal kezelt betegek 1,6%-ánál, illetve az im. béta-1a interferon-készítménnyel kezelt betegek 1,3%-ánál. A szintek az ULN háromszorosára vagy ezt meghaladó szintre emelkedtek az ozanimoddal kezelt betegek 5,5%-ánál, illetve az im. béta-1a interferon-készítménnyel kezelt betegek 3,1%-ánál. Az ULN 3-szorosának szintjére való emelkedéshez eltelt medián idő 6 hónap volt. A betegek többsége (79%) folytatta az ozanimod-kezelést, és értékeik mintegy 2-4 héten belül visszatértek az ULN 3-szorosának szintje alá. Az ozanimod-kezelést leállították, ha az emelkedés igazoltan meghaladta az ULN ötszörösét. Összességében a májenzimszintek emelkedése miatt a kezelés megszakításának aránya 1,1% volt a 0,92 mg ozanimodot szedő SM-betegek körében, illetve 0,8% az im. béta-1a interferon-készítményt kapók esetében.

CU klinikai vizsgálatokban az indukciós időszak során az ALAT/GPT-érték az ULN ötszörösére vagy ezt meghaladó szintre emelkedett a 0,92 mg ozanimoddal kezelt betegek 0,9%-ánál és a placebót kapó betegek 0,5%-ánál; a fenntartó időszakban az ALAT/GPT-érték emelkedése az ozanimoddal kezelt betegek 0,9%-ánál, illetve a placebocsoportban egy betegnél sem fordult elő. Az indukciós időszak során az ALAT/GPT-érték az ULN háromszorosára vagy ezt meghaladó szintre emelkedett a 0,92 mg ozanimoddal kezelt CU-betegek 2,6%-ánál és a placebót kapó betegek 0,5%-ánál, a fenntartó időszakban pedig az ALAT/GPT-érték emelkedése az ozanimoddal kezelt betegek 2,3%-ánál, illetve a placebocsoportban egy betegnél sem fordult elő. Kontrollos és nem kontrollos CU klinikai vizsgálatokban az ULN háromszorosát meghaladó ALAT/GPT-értéket mutató betegek többsége (96%) folytatta az ozanimod-kezelést, és az értékek visszatértek az ULN háromszorosát meghaladó szintre, ami körülbelül 2–4 hét alatt következett be.

Összességében a kezelés abbahagyásának aránya a májenzimértékek emelkedése miatt a 0,92 mg ozanimoddal kezelt betegek körében 0,4% volt, míg a placebót kapó betegek közül senkinél nem fordult elő a kontrollos CU klinikai vizsgálatokban.

A forgalomba hozatalt követően súlyos fokú májkárosodásról számoltak be (lásd 4.4 pont).

Bradyarrhythmia

Az ozanimod 0,23 mg-os kezdeti dózisa után az ülő, illetve hanyatt fekvő helyzetben mért szívfrekvencia a kiindulási értékhez képest legnagyobb átlagos csökkenése az 1. napon 5 óra múlva következett be (az SM klinikai vizsgálatokban 1,2 ütés/perc, a CU klinikai vizsgálatokban 0,7 ütés/perc csökkenés), a 6. órában pedig visszatért a kiindulási értékhez közelítő értékre. A dózismelés folytatásakor nem következett be klinikailag jelentős csökkenés a szívfrekvenciában.

SM klinikai vizsgálatokban bradycardiát az ozanimoddal kezelt betegek 0,5%-ánál, míg az im. béta-1a interferon-készítményt kapók 0%-ánál jelentettek a kezelés megkezdésének napján (1. nap). Az 1. nap után a bradycardia incidenciája az ozanimod-csoportban 0,8%-os volt, szemben az im. béta-1a interferon-csoport 0,7%-ával (lásd 5.1 pont). A bradycardiát mutató betegek általában tünetmentesek voltak. 40 ütés/perc alatti szívfrekvencia-értékeket nem figyeltek meg.

SM klinikai vizsgálatokban az ozanimoddal kezelt betegek 0,6%-ánál (5/882) számoltak be elsőfokú atrioventricularis blokkról, míg az im. béta-1a interferonnal kezelt betegek 0,2%-ánál (2/885). Az ozanimod alkalmazásakor jelentett esetek 0,2%-át az 1. napon, 0,3%-át pedig az 1. nap után jelentették.

CU klinikai vizsgálatokban az indukciós időszak során a kezelés megkezdésének napján (1. nap) bradycardiát jelentettek az ozanimoddal kezelt betegek 0,2%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek közül senkinél sem. Az 1. nap után az ozanimoddal kezelt betegek 0,2%-ánál számoltak be bradycardiáról. A fenntartó időszak során nem jelentettek bradycardiát.

Vérnyomás-emelkedés

SM klinikai vizsgálatokban az ozanimoddal kezelt betegeknél átlagosan 1-2 Hgmm-rel emelkedett a szisztolés vérnyomás, és körülbelül 1 Hgmm-rel a diasztolés nyomás az im. béta-1a interferont kapó betegekhez képest. A szisztolés vérnyomás emelkedését először körülbelül 3 hónappal a kezelés megkezdése után észlelték, és változatlan maradt a kezelés teljes időtartama alatt.

Hypertóniával kapcsolatos eseményeket (hypertonia, esszenciális hypertonia és emelkedett vérnyomás) a 0,92 mg ozanimoddal kezelt betegek 4,5%-ánál, míg az im. béta-1a interferonnal kezelt betegek 2,3%-ánál jelentettek mellékhatásként.

CU klinikai vizsgálatokban az indukciós időszak során a szisztolés vérnyomás átlagos emelkedése a kiindulási értékhez képest 1,4 Hgmm-rel volt magasabb az ozanimoddal kezelt betegek körében (3,7 Hgmm), mint placebo mellett (2,3 Hgmm), a diasztolés vérnyomás pedig 1,7 Hgmm-rel volt magasabb (2,3 Hgmm), mint placebo mellett (0,6 Hgmm). A fenntartó időszakban az ozanimoddal kezelt betegeknél a szisztolés vérnyomás átlagos emelkedése 3,6 Hgmm-rel volt magasabb, mint placebo mellett (5,1 Hgmm, illetve 1,5 Hgmm), a diasztolés vérnyomás pedig 1,4 Hgmm-rel volt magasabb, mint placebo mellett (2,2 Hgmm, illetve 0,8 Hgmm).

Mellékhatásként hypertóniáról számoltak be az indukciós időszakban a 0,92 mg ozanimoddal kezelt betegek 1,2%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek egyikénél sem. A fenntartó időszakban mindkét kezelési karon a betegek 2,2%-ánál számoltak be hypertóniáról. Hypertóniás krízisről számoltak be két betegnél, akik ozanimodot kaptak, ők a kezelés megszakítása nélkül felépültek, és egy betegnél, aki placebót kapott.

A lymphocytaszám csökkenése a vérben

SM klinikai vizsgálatokban a betegek 3,3%-ánál, kontrolllos CU klinikai vizsgálatokban a betegek 3%-ánál alakult ki $0,2 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb lymphocytaszám, és az értékek általában visszaálltak $0,2 \times 10^9/l$ -nél magasabb értékekre az ozanimod-kezelés folytatása mellett.

Fertőzések

SM klinikai vizsgálatokban a 0,92 mg ozanimod alkalmazásakor a fertőzések összesített aránya (35%) hasonló volt, mint az im. béta-1a interferon esetében. SM klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések összesített aránya hasonló volt az ozanimod (1%) és az im. béta-1a interferon (0,8%) esetében.

CU klinikai vizsgálatokban az indukciós időszak során a fertőzések összesített aránya, illetve a súlyos fertőzések aránya az ozanimoddal kezelt betegek körében (9,9%, illetve 0,8%) és a placebót kapó betegek körében (10,7%, illetve 0,4%) hasonló volt. A fenntartó időszak során a fertőzések összesített aránya az ozanimoddal kezelt betegek körében magasabb volt (23%), mint a placebóval kezelt betegeknél (12%), a súlyos fertőzések aránya pedig hasonló volt (0,9% vs. 1,8%).

Az ozanimod növelte a herpes-fertőzések, a felső légúti fertőzések és a húgyúti fertőzések kockázatát.

Herpes-fertőzések

SM klinikai vizsgálatokban herpes zoster-fertőzést mellékhatásként a 0,92 mg ozanimoddal kezelt betegek 0,6%-ánál, illetve az im. béta-1a interferon-készítménnyel kezelt betegek 0,2%-ánál jelentettek.

CU klinikai vizsgálatokban az indukciós időszakban a 0,92 mg ozanimodot kapó betegek 0,4%-ánál, a placebót kapó betegek körében egy betegnél sem jelentettek herpes zoster-fertőzést. A fenntartó időszakban herpes zoster-fertőzésről a 0,92 mg ozanimodot kapó betegek 2,2%-ánál, a placebót kapó betegek 0,4%-ánál számoltak be. Egyik eset sem volt súlyos vagy disszeminált.

Légzőrendszer

Az ozanimod-kezelés mellett kisfokú, dóziszfüggő csökkentést figyeltek meg az 1 másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogatban (FEV1) és az erőltetett vitálkapacitásban (FVC). SM klinikai vizsgálatokban a FEV1 (FVC) értékben a kiindulási értékhez képest a 0,92 mg dózissal kezelt ozanimod-csoportban megfigyelt medián változás 3 hónapos kezelés után -0,07 l, 12 hónapos kezelés után pedig -0,1 l volt (-0,05 l és -0,065 l), míg a béta-1a interferon-csoportban kisebb változásokat figyeltek meg a kiinduláshoz képest (FEV1: -0,01 l és -0,04 l, FVC: 0,00 l és -0,02 l).

Az SM klinikai vizsgálatokhoz hasonlóan a CU klinikai vizsgálatok során is megfigyelhető volt az indukciós időszakban a légzésfunkciós tesztek eredményeinek (FEV1 és FVC) kismértékű átlagos csökkenése az ozanimod-kezelés mellett a placebohoz viszonyítva. További csökkenést nem észleltek a hosszabb távú ozanimod-kezelés során, a fenntartó időszakban, és a légzésfunkció ezen kismértékű változásai reverzibilisek voltak a placebo újrarandomizált betegeknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Azokat a betegeket, akiknél ozanimod-túladagolás történt, monitorozni kell a bradycardia jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, ami akár éjszakai megfigyelést is jelenthet. A szívfrekvenciát és vérnyomást rendszeresen meg kell mérni, továbbá EKG-vizsgálatot kell végezni (lásd 4.4 és 5.1 pont). A szívfrekvencia ozanimod által kiváltott csökkenése parenterális atropin vagy izoprenalin adagolásával visszafordítható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, szfingozin 1-foszfát- (S1P) receptormodulátorok, ATC-kód: L04AE02

Hatásmechanizmus

Az ozanimod egy erős szfingozin 1-foszfát- (S1P) receptor-modulátor, amely nagy affinitással kötődik a szfingozin 1-foszfát-receptorok 1-es és 5-ös típusához. Az ozanimod minimális aktivitást fejt ki vagy egyáltalán nem fejt ki aktivitást az S1P₂-, S1P₃- és S1P₄-receptorokon. *In vitro* körülmények között az ozanimod és fő aktív metabolitjai hasonló aktivitást és szelektivitást mutattak az S1P₁- és az S1P₅-receptorokra. A hatásmechanizmus, amely révén az ozanimod kifejti terápiás hatását sclerosis multiplexben és colitis ulcerosában, ismeretlen, de valószínűleg szerepet játszik benne a lymphocyta migráció csökkentése a központi idegrendszerbe (KIR) és a bélbe.

A perifériás keringésben a lymphocyták számának ozanimod által kiváltott csökkenése differenciáló hatást gyakorol a leukocyta alcsoportokra, az adaptív immunválaszban részt vevő sejtek számának nagyobb mértékű csökkenésével. Az ozanimod minimális hatást gyakorol a veleszületett immunválaszban részt vevő sejtekre, amelyek hozzájárulnak az immunrendszer ellenőrző funkciójához (immunsurveillance).

Az ozanimod nagymértékben metabolizálódik az emberi szervezetben, számos keringő aktív metabolitja keletkezik, köztük a két fő metabolit (lásd 5.2 pont). Embernél a keringő teljes hatóanyag-expozíció mintegy 94%-át az ozanimod (6%), és a két fő metabolit, a CC112273 (73%) és a CC1084037 (15%) adja (lásd 5.2 pont).

Farmakodinámiás hatások

A lymphocytaszám csökkenése a perifériás vérben

Aktív kontrolllos SM és placebokontrolllos CU klinikai vizsgálatokban az átlagos lymphocytaszám a kiindulási érték körülbelül 45%-ra csökkent a 3. hónapra (hozzávetőleges átlagos lymphocytaszám a vérben $0,8 \times 10^9/l$), és stabilan ezen a szinten maradt az ozanimod-kezelés ideje alatt. 0,92 mg-os dózisú ozanimod-kezelés abbahagyása után a lymphocytaszám normál tartományba történő visszaállásához szükséges medián idő körülbelül 30 nap volt, és a betegek körülbelül 80%–90%-ánál 3 hónapon belül normalizálódott az érték (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A széklet calprotectin (FCP)-szintjének csökkenése

CU-ban szenvedő betegek körében az ozanimod-kezelés a széklet calprotectin (FCP, gyulladásos marker) szintjének csökkenését eredményezte az indukciós időszakban, amely ezt követően végig fennmaradt a fenntartó időszak során.

Szívfrekvencia és szívritmus

Az ozanimod a szívfrekvencia átmeneti csökkenését okozhatja az adagolás elkezdésekor (lásd 4.4 és 4.8 pont). Ez a negatív kronotróp hatása, a hatásmechanizmusnak megfelelően, a G-protein által mediált befelé egyenirányító kálium (GIRK, G-protein-coupled inwardly rectifying potassium) csatornáknak a S1P₁-receptorok ozanimod és aktív metabolitjai általi stimulálása révén történő aktiválásával áll összefüggésben, ami sejthyperpolarisatiohoz és csökkent ingerelhetőséghez vezet, és a szívfrekvenciára kifejtett maximális hatás az adagolást követő 5 órán belül alakul ki. Az S1P₁-receptorok szintjén fennálló funkcionális antagonizmus miatt a dózis fokozatos emelése, 0,23 mg-ról 0,46 mg-ra, majd 0,92 mg-ra, folyamatosan deszenzitizálja a GIRK-csatornákat, amíg el nem éri a fenntartó adagot. A dózisémelési időszakot követően az ozanimod-adagolás folytatása mellett a szívfrekvencia visszaáll a kiindulási értékre.

A QT-szakasz megnyújtásának lehetősége

Egy randomizált, hatóanyaggal és placebóval végzett alapos QT-vizsgálatban, amelyben egészséges személyeknél 14 napos dózisémelési rend szerinti kezelést alkalmaztak (napi 0,23 mg 4 napig, napi 0,46 mg 3 napig, napi 0,92 mg 3 napig és napi 1,84 mg 4 napig) a QTc-szakasz megnyúlása nem volt megfigyelhető, amit a 95%-os egyoldali konfidenciaintervallum (CI) 10 ms alatti felső határa is igazolt. Az ozanimoddal és a főbb aktív metabolitokkal (CC112273 és CC1084037) kapcsolatosan, másik I. fázisú vizsgálat adatainak felhasználásával végzett koncentráció-QTc elemzés azt mutatta, hogy a modellből származó (placebóra és a kiindulási értékre korrigált) QTc 95%-os

konfidenciaintervallumának felső határa 10 ms alatti volt a naponta egyszer alkalmazott $\geq 0,92$ mg-os ozanimod dózisokkal elért maximális koncentrációknál.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Sclerosis multiplex

Az ozanimodot két III. fázisú, hasonló elrendezésű és hasonló végpontokkal rendelkező, relabáló-remittáló SM-ben (RRSM) szenvedő betegekkel végzett randomizált, kettős vak, a gyógyszerformára nézve is kettős vak (double dummy), párhuzamos csoportos, aktív kontrolllos klinikai vizsgálatban értékelték. Az 1-es vizsgálat (SUNBEAM) egy 1 éves klinikai vizsgálat volt, amelyben a betegek a 12 hónap elteltével is folytatták a kijelölt kezelést, amíg az utoljára bevont beteg is be nem fejezte a vizsgálatot. A 2-es vizsgálat (RADIANCE) egy 2 éves vizsgálat volt.

Az ozanimod dózisa naponta egyszer *per os* alkalmazott 0,92 mg, illetve 0,46 mg volt. A kezdő dózis 0,23 mg volt az 1–4. napon, utána a dózist 0,46 mg-ra emelték az 5–7. napon, majd a 8. naptól kezdve a kijelölt dózissal folytatódott a kezelés. Az aktív komparátor, a béta-1a interferon intramuscularisan (im.) alkalmazott adagja hetente egyszer 30 mikrogramm volt.

Mindkét vizsgálatba aktív betegségben szenvedő betegeket vontak be, ami meghatározás szerint azt jelenti, hogy legalább egy relapszuson átestek a megelőző évben, vagy egy relapszuson a megelőző két évben, az előző év során igazolt legalább egy gadolíniumot halmozó (GdE) lézióval, továbbá a Kiterjesztett rokkantsági állapot skálán (Expanded Disability Status Scale, EDSS) 0 és 5,0 közötti pontszámot értek el.

Neurológiai értékelést a vizsgálat kezdetén, 3 havonta és relapszus gyanúja esetén végeztek. MR-vizsgálatot a vizsgálat kezdetén (1-es és 2-es vizsgálat), 6 hónap után (SUNBEAM), 1 év után (1-es és 2-es vizsgálat) és 2 év után (RADIANCE) végeztek.

A SUNBEAM és a RADIANCE vizsgálat esetében egyaránt a fő hatásmutató az évesített relapszusarány (annualised relapse rate, ARR) volt a kezelési időszakra (legalább 12 hónapra) vonatkozóan a SUNBEAM esetében, illetve 24 hónapra vonatkozóan a RADIANCE esetében. A legfontosabb másodlagos eredményességi mutatók a következők voltak: 1) az új vagy növekedő T2-hiperintenzív MR-léziók száma 12 és 24 hónap alatt); 2) a GdE T1-léziók száma az MR-n a 12. hónapban és a 24. hónapban és 3) a mozgáskorlátozottsághoz vezető igazolt progresszióig eltelt idő, melynek meghatározása: az EDSS 12 hétig fennmaradó, legalább 1 pontos növekedése a kiindulási értékhez képest. A mozgáskorlátozottsághoz vezető igazolt progressziót prospektív módon értékelték az 1-es és a 2-es vizsgálat összesített elemzése során.

A SUNBEAM vizsgálatban összesen 1346 beteget randomizáltak a 0,92 mg ozanimodot kapó csoportba (n = 447), a 0,46 mg ozanimodot kapó csoportba (n = 451), illetve az im. béta-1a interferon-készítményt kapó csoportba (n = 448). A 0,92 mg ozanimoddal kezelt betegek 94%-a, a 0,46 mg ozanimoddal kezelt betegek 94%-a és az im. béta-1a interferon készítménnyel kezelt betegek 92%-a fejezte be a vizsgálatot. A RADIANCE vizsgálatban összesen 1313 beteget randomizáltak a 0,92 mg ozanimodot kapó csoportba (n = 433), a 0,46 mg ozanimodot kapó csoportba (n = 439), illetve az im. béta-1a interferon-készítményt kapó csoportba (n = 441). A 0,92 mg ozanimoddal kezelt betegek 90%-a, a 0,46 mg ozanimoddal kezelt betegek 85%-a és az im. béta-1a interferon-készítménnyel kezelt betegek 85%-a fejezte be a vizsgálatot. A két vizsgálatba bevont betegek átlag életkora 35,5 év (tartomány: 18-55 év) volt, 67%-uk nő volt, és az SM tüneteinek megjelenésétől eltelt átlagos időtartam 6,7 év volt. A medián EDSS pontszám a vizsgálat kezdetén 2,5 volt. A betegek körülbelül egyharmadát betegségmódosító terápiával (DMT, disease-modifying therapy) kezelték, főként interferonnal vagy glatiramer-acetáttal. A vizsgálat kezdetén a megelőző évben jelentkező relapszusok átlagos száma 1,3 volt és a betegek 45%-ának volt egy vagy több, Gd-ot halmozó T1-léziója (átlagosan: 1,7).

A SUNBEAM és a RADIANCE vizsgálat eredményei a 3. táblázatban vannak feltüntetve. A vizsgálatokban igazolták a 0,92 mg dózisú ozanimod hatásosságát. A vizsgálati végpontokra vonatkozóan megfigyelt dózishatás szintén a 3. táblázatban van feltüntetve. A 0,46 mg-os dózis

esetében a hatásosság igazolása kevésbé megalapozott, mivel a RADIANCE vizsgálatban ennél a dózissnál nem volt kimutatható szignifikáns hatás az elsődleges végpont tekintetében, a preferált negatív binomiális modell stratégia alkalmazásakor.

3. táblázat: RSM-ben szenvedő betegek főbb klinikai és MR-vizsgálati végpontjai az 1-es sz. – SUNBEAM klinikai vizsgálatban és a 2-es sz. – RADIANCE klinikai vizsgálatban

Végpontok	SUNBEAM (≥ 1 év)		RADIANCE (2 év)	
	Ozanimod 0,92 mg (n = 447) %	im. béta-1a interferon 30 mikrogramm (n = 448) %	Ozanimod 0,92 mg (n = 433) %	im. béta-1a interferon 30 mikrogramm (n = 441) %
Klinikai végpontok				
Évesített relapszus ráta (elsődleges végpont) Relatív csökkenés	0,181	0,350	0,172	0,276
	48% (<i>p</i> < 0,0001)		38% (<i>p</i> < 0,0001)	
Azon betegek aránya, akiknél nem jelentkezett relapszus**	78% (<i>p</i> = 0,0002) ¹	66%	76% (<i>p</i> = 0,0012) ¹	64%
A 3 hónapja tartó, mozgáskorlátozottsághoz vezető, igazolt progresszió (Confirmed Disability Progression, CDP) aránya† ² Kockázati arány (95%-os CI)	7,6% az ozanimod és 7,8% az im. béta-1a interferon esetében 0,95 (0,679, 1,330)			
A 6 hónapja tartó CDP aránya† ^{2#} Kockázati arány (95%-os CI)	5,8% az ozanimod és 4,0% az im. béta-1a interferon esetében 1,413 (0,922; 2,165)			
MR-vizsgálati végpontok				
Az új vagy növekvő hiperintenzív T2-léziók átlagos száma MR- vizsgálatonként ³ Relatív csökkenés	1,465	2,836	1,835	3,183
	48% (<i>p</i> < 0,0001)		42% (<i>p</i> < 0,0001)	
A gadoliniumot halmozó T1- léziók átlagos száma ⁴ Relatív csökkenés	0,160	0,433	0,176	0,373
	63% (<i>p</i> < 0,0001)		53% (<i>p</i> = 0,0006)	

* Az átlagos időtartam 13,6 hónap volt

** A végpontokra vonatkozó névleges p -értéket nem vonták be a hierarchikus tesztelésbe és nem korrigálták a multiplicitás tekintetében

†A mozgáskorlátozottsághoz vezető progresszió meghatározása: az EDSS 3 vagy 6 hónappal később igazolt, 1 ponttal történő emelkedése.

Hat hónapig tartó mozgáskorlátozottsághoz vezető, igazolt progresszió (Confirmed Disability Progression, CDP) post hoc elemzésekor, amely a nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálat (3-as vizsgálat) adataira is kiterjedt, a kockázati arány (95%-os CI) 1,040 (0,730, 1,482) volt.

¹ Log-rang próba

² Az 1-es sz. és a 2-es sz. klinikai vizsgálat adatainak prospektív módon tervezett összesített elemzése

³ 12 hónap alatt az 1. vizsgálat, és 24 hónap alatt a 2. vizsgálat esetében

⁴ A 12. hónapban az 1. vizsgálat, és a 24. hónapban a 2. vizsgálat esetében

A SUNBEAM és RADIANCE vizsgálatban a 0,92 mg ozanimoddal végzett kezelés következtében csökkent a normalizált agytérfogat a kiindulási értékhez viszonyított átlagos százalékos változása az im. béta-1a interferon-készítménnyel összehasonlítva (SUNBEAM: -0,41% a -0,61%-hoz képest, RADIANCE: -0,71% a -0,94%-hoz képest; a névleges p -érték mindkét vizsgálatban $< 0,0001$ volt).

A vizsgálatokba DMT kezelésben még nem részesült és korábban DMT kezelésben részesült, a klinikai vagy képalkotási jellemzők alapján aktív betegségben szenvedő betegeket vontak be. Kiinduláskor eltérő betegségaktivitással (ideértve az aktív és a nagy mértékben aktív betegséget)

rendelkező betegek post hoc elemzése során kimutatták, hogy az ozanimod hatásossága a klinikai és képalkotási végpontok tekintetében megegyezett a teljes populációban tapasztalt hatásossággal.

Hosszú távú adatok

Azok az RRSB-ben szenvedő betegek, akik befejezték a SUNBEAM vizsgálatot, a RADIANCE vizsgálatot, a II. fázisú kiterjesztett vizsgálatot vagy az I. fázisú PK/PD vizsgálatot, beléphettek egy nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba (3. vizsgálat - DAYBREAK) és naponta egyszer 0,92 mg ozanimodot kaptak az ozanimod hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának értékelése céljából. A DAYBREAK vizsgálatban összesen 2494 beteget kezeltek naponta egyszer 0,92 mg ozanimoddal (736 beteget hetente egyszer, im. alkalmazott, 30 mikrogramm dózisú béta-1a interferon-készítményről állítottak át, 877 beteget naponta egyszer 0,46 mg ozanimodról állítottak át, és 881 beteg folytatta a naponta egyszer 0,92 mg ozanimod alkalmazását), a kezelés medián időtartama 68 hónap volt, és legfeljebb 81 hónapig tartott. A kezelési időszak alatt az összes alanyra vonatkozó korrigált ARR 0,098 (95%-os CI: 0,082, 0,117) volt és a betegek 69,1%-ánál nem jelentkezett relapszus. Azoknál az alanyoknál, akik a DAYBREAK vizsgálatban folytatták a 0,92 mg ozanimod-kezelést, az ARR 0,090 (95%-os CI: 0,073, 0,111) volt. A vizsgálat során összesen 379 vizsgálati alanyánál (15,2%) tapasztaltak 6 hónapja tartó, mozgáskorlátozottsághoz vezető, igazolt progressziót.

Colitis ulcerosa

Az ozanimod hatásosságát és biztonságosságát két multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban (TRUENORTH-I [indukciós időszak] és TRUENORTH-M [fenntartó időszak]) tanulmányozták közepesen súlyos vagy súlyos aktív colitis ulcerosában szenvedő, 75 év alatti felnőtt betegek körében. A TRUENORTH-I vizsgálatban 2:1 arányban 0,92 mg ozanimod-kezelésre vagy placebóra randomizált betegek vettek részt. A 10 hetes indukciós időszakot (TRUENORTH-I) 42 hetes, randomizált, gyógyszermegvonásos fenntartó időszak (TRUENORTH-M) követte, így a terápia összesen 52 hétig tartott. Az ozanimodot monoterápiaként alkalmazták (vagyis biológiai gyógyszerek és nem kortikoszteroid immunszuppresszáns szerek egyidejű alkalmazása nélkül) CU kezelésére. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a ≥ 65 éves CU-ban szenvedő betegek körében.

A vizsgálatba közepesen súlyos vagy súlyos aktív colitis ulcerosában szenvedő betegeket vontak be, amelynek meghatározása a kiinduláskor (0. hét) 6–12 közötti Mayo-pontszám volt, beleértve a ≥ 2 Mayo endoszkópos alpontszámot.

TRUENORTH-I (indukciós vizsgálat)

A TRUENORTH-I vizsgálatban a betegeket vagy naponta egyszer szájon át alkalmazott 0,92 mg ozanimodra (n = 429) vagy placebóra (n = 216) randomizálták, dózistitrálással kezdve (lásd 4.2 pont). A betegek az indukciós időszak előtt és annak során egyidejűleg alkalmazott aminoszalicilátokat (pl. 71% meszalaszin; 13% szulfaszalazin) és/vagy szájon át alkalmazott kortikoszteroidokat (33%) kaptak stabil dózisban.

A betegek 30%-a nem reagált megfelelően a tumornekrózis-faktor- (TNF) blokkolókra, a terápiás válasz megszűnt, vagy nem tolerálták ezeket. Ezen korábban biológiai szerekkel kezelt betegek 63%-a legalább két vagy több biológiai hatóanyagot kapott, ideértve a TNF-blokkolókat; 36%-uk nem reagált egyetlen TNF-blokkolóra sem; 65%-uknál megszűnt a TNF-blokkolóra adott terápiás válasz; 47%-uk integrinreceptor-blokkolót (pl. vedolizumabot) kapott. A betegek 41%-a nem reagált immunmoduláló szerekre, és/vagy nem tolerálták azokat. A kiinduláskor a betegek medián Mayo-pontszáma 9 volt; a Mayo-pontszám a betegek 65%-ánál 9 vagy kevesebb, 35%-ánál 9-nél magasabb volt.

Az elsődleges végpont a klinikai remisszió volt a 10. héten, a legfontosabb másodlagos végpontok a 10. héten a klinikai válasz, az endoszkópos lelet javulása és a mucosa gyógyulása voltak.

Ahogy a 4. táblázat mutatja, az ozanimoddal kezelt betegek szignifikánsan magasabb aránya ért el klinikai remissziót, klinikai választ, az endoszkópos lelet javulását és a mucosa gyógyulását a placebóval összehasonlítva a 10. hétre.

4. táblázat: A hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a TRUENORTH-I vizsgálat indukciós időszakában (a 10. héten)

	0,92 mg ozanimod (N = 429)		Placebo (N = 216)		Kezelésbeli különbség % ^a (95%-os CI)
	n	%	n	%	
Klinikai remisszió^b	79	18%	13	6%	12% (7,5; 17,2)^f
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció nélkül	66/299	22%	10/151	7%	
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció	13/130	10%	3/65	5%	
Klinikai válasz^c	205	48%	56	26%	22% (14,4; 29,3)^f
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció nélkül	157/299	53%	44/151	29%	
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció	48/130	37%	12/65	19%	
Endoszkópos lelet javulása^d	117	27%	25	12%	16% (9,7; 21,7)^f
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció nélkül	97/299	32%	18/151	12%	
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció	20/130	15%	7/65	11%	
A mucosa gyógyulása^e	54	13%	8	4%	9% (4,9; 12,9)^g
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció nélkül	47/299	16%	6/151	4%	
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció	7/130	5%	2/65	3%	

CI = konfidenciaintervallum; TNF = tumornekrózis-faktor.

^a Kezelésbeli különbség (stratifikációs tényezők – korábbi TNF-blokkoló-expozíció és kortikoszteroid alkalmazása a kiinduláskor – szerint korrigálva).

^b A klinikai remisszió meghatározása: RBS [rectalis vérzést jelző alpontszám] = 0, SFS [székelési gyakoriságot jelző alpontszám] ≤ 1 (és ≥ 1 pontos csökkenés a kiindulási SFS-hez képest), endoszkópos alpontszám ≤ 1 törekenység nélkül.

^c A klinikai válasz meghatározása: a 9 pontos Mayo-pontszám csökkenése ≥ 2 ponttal és ≥ 35%-kal a kiinduláshoz képest, a kiindulási RBS pontszám csökkenése ≥ 1 ponttal, vagy ≤ 1 pontos abszolút RBS.

^d Az endoszkópos lelet javulása meghatározása: ≤ 1 Mayo endoszkópos alpontszám törekenység nélkül.

^e A mucosa gyógyulása: ≤ 1 Mayo endoszkópos pontszám törekenység nélkül és szövettani remisszió (Geboes-pontszám: < 2,0, ami azt jelzi, hogy: nincsenek neutrophil leukocyták a hámszövet cryptáiban vagy a lamina propriában, nem emelkedett az eosinophil granulocyták száma, és nincsenek megsemmisült crypták, erosiók, fekélyek vagy sarjszövet).

^f p < 0,0001.

^g p < 0,001.

A rectalis vérzést (RBS) és a székelés gyakoriságát jelző alpontszámok (SFS)

A rectalis vérzést (*rectal bleeding*, RB) és a székelés gyakoriságát (*stool frequency*, SF) jelző alpontszámok (*subscores*, S) csökkenését már korán, a 2. héten (vagyis az előírt 7 napos dózistitrálás befejezését követően 1 héttel) megfigyelték az ozanimoddal kezelt betegek körében. A betegek névlegesen szignifikánsan nagyobb aránya ért el tüneti remissziót – amikor az RBS = 0 és az SFS ≤ 1 volt, és a kiindulási értékhez képest ≥ 1 csökkenést mutatott – 0,92 mg ozanimod-kezelés mellett a placebohoz képest az indukciós időszak 5. hetére (27%, illetve 15%), valamint 10. hetére (37,5%, illetve 18,5%).

Azok a betegek, akiknél a kiinduláshoz képest az SFS és/vagy az RBS legalább 1 ponttal csökkent, de nem értek el klinikai választ vagy klinikai remissziót a TRUENORTH-I. vizsgálat 10. hetére, a tüneti remisszió nagyobb, 21%-os (26/126) arányát mutatták további 5 hetes ozanimod-kezelést követően. A tüneti remisszió aránya ezeknél a betegeknél tovább nőtt újabb 46 hetes kezelés során, 50%-ra (41/82).

TRUENORTH-M (fenntartó vizsgálat)

Azok a betegek voltak alkalmasak a fenntartó vizsgálatban (TRUENORTH-M) végzett kezelésre történő randomizálásra, akik 0,92 mg-os dózisban kaptak ozanimod-kezelést és klinikai választ mutattak az indukciós időszak 10. hetében. A betegek vagy a TRUENORTH-I vizsgálatból érkezhettek, vagy egy olyan csoportból, amely nyílt elrendezésben kapott 0,92 mg-os dózisban

ozanimidot. A betegeket kettős vak módon (újra)randomizálták (1:1 arányban) vagy 0,92 mg ozanimoddal (n = 230), vagy placebóval (n = 227) végzett 42 hetes kezelésre. A vizsgálat teljes időtartama 52 hét volt, beleértve az indukciós és a fenntartó időszakot egyaránt. A hatásossági értékeléseket az 52. héten végezték. Az egyidejűleg alkalmazott aminoszalicilátok dózisának stabilnak kellett maradnia az 52 héten keresztül. Az egyidejűleg kortikoszteroid-kezelésben részesülő betegek esetén annak dózisát a fenntartó időszakba lépéskor fokozatosan csökkentették.

A vizsgálatba lépéskor a betegek 35%-a volt klinikai remisszióban, 29%-uk kapott kortikoszteroid-kezelést, és a betegek 31%-át kezelték korábban TNF-blokkolóval.

Ahogy az 5. táblázat mutatja, az elsődleges végpont az 52. héten klinikai remisszióban lévő betegek aránya volt. A legfontosabb másodlagos végpontok az 52. héten klinikai választ mutató betegek aránya, az endoszkópos lelet javulása, a 10. héten klinikai remissziót elért betegeknél a remisszió fennmaradása az 52. héten, kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió, a mucosa gyógyulása és tartós klinikai remisszió.

5. táblázat: A hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a TRUENORTH-M vizsgálat fenntartó időszakában (az 52. héten)

	0,92 mg ozanimod (n = 230)		Placebo (n = 227)		Kezelésbeli különbség % ^a (95%-os CI)
	n	%	n	%	
Klinikai remisszió^b	85	37%	42	19%	19% (10,8; 26,4)ⁱ
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció nélkül	63/154	41%	35/158	22%	
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció	22/76	29%	7/69	10%	
Klinikai válasz^c	138	60%	93	41%	19% (10,4; 28,0)ⁱ
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció nélkül	96/154	62%	76/158	48%	
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció	42/76	55%	17/69	25%	
Endoszkópos lelet javulása^d	105	46%	60	26%	19% (11,0; 27,7)^j
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció nélkül	77/154	50%	48/158	30%	
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció	28/76	37%	12/69	17%	
A klinikai remisszió fennmaradása az 52. héten azon betegek alcsoportjában, akik remisszióban voltak a 10. hétre^e	41/79	52%	22/75	29%	24% (9,1; 38,6)^k
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció nélkül	37/64	58%	19/58	33%	
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció	4/15	27%	3/17	18%	
Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió^f	73	32%	38	17%	15% (7,8; 22,6)^j
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció nélkül	55/154	36%	31/158	20%	
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció	18/76	24%	7/69	10%	
A mucosa gyógyulása^g	68	30%	32	14%	16% (8,2; 22,9)^j
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció nélkül	51/154	33%	28/158	18%	
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció	17/76	22%	4/69	6%	
Tartós klinikai remisszió^h	41	18%	22	10%	8% (2,8; 13,6)^l
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció nélkül	37/154	24%	19/158	12%	
Korábbi TNF-blokkoló-expozíció	4/76	5%	3/69	4%	

CI = konfidenciaintervallum; TNF = tumornekrózis-faktor.

^a Kezelésbeli különbség (stratifikációs tényezők – klinikai remisszió és kortikoszteroid egyidejűleg történő alkalmazása a 10. héten – szerint korrigálva).

^b A klinikai remisszió meghatározása: RBS = 0 pont, SFS ≤ 1 pont (és ≥ 1 pontos csökkenés a kiindulási SFS-hez képest), endoszkópos alpontszám ≤ 1 törékenység nélkül.

^c A klinikai válasz meghatározása: a 9 pontos Mayo-pontszám csökkenése ≥ 2 ponttal és ≥ 35%-kal a kiinduláshoz képest, a kiindulási RBS pontszám csökkenése ≥ 1 ponttal, vagy ≤ 1 pontos abszolút RBS.

^d Az endoszkópos lelet javulása meghatározása: ≤ 1 endoszkópos alpontszám törékenység nélkül.

^e A remisszió fennmaradásának meghatározása: klinikai remisszió az 52. héten azon betegek alcsoportjában, akik a 10. héten klinikai remisszióban voltak.

^f A kortikoszteroid-mentes remisszió meghatározása: klinikai remisszió az 52. héten, míg a beteg ≥ 12 hete nem kapott kortikoszteroidot.

^g A mucosa gyógyulásának meghatározása: ≤ 1 Mayo endoszkópos pontszám törékenység nélkül és szövettani remisszió (Geboes-pontszám: < 2,0, ami azt jelzi, hogy nincsenek neutrophil leukocyták a hámszövet cryptáiban vagy a lamina propriában, nem emelkedett az eosinophil granulocyták száma, és nincsenek megsemmisült crypták, erosiók, fekélyek vagy sarjszövet).

^h A tartós klinikai remisszió meghatározása: klinikai remisszió a 10. héten és az 52. héten az összes olyan betegnél, aki belépett a fenntartó időszakba.

ⁱ p < 0,0001.

^j p < 0,001.

^k p = 0,0025.

^l p = 0,0030.

Szteroid-mentes mucosa-gyógyulás és szteroid-mentes (kétkomponensű) tüneti remisszió

Az 52. hétre a placebóra újrarandomizált betegekhez képest a folyamatosan 0,92 mg ozanimoddal kezelt betegek szignifikánsan nagyobb aránya ért el kortikoszteroidmentes (legalább 12 hetes) tüneti remissziót (42,2% ozanimod, illetve 30,4% placebo) és kortikoszteroid-mentes (legalább 12 hetes) endoszkópos javulást (40,0% ozanimod, illetve 23,3% placebo).

Szövettani remisszió a 10. és az 52. héten

A szövettani remissziót (meghatározása: a Geboes-index < 2,0 pont) a TRUENORTH-I vizsgálat 10. hetében és a TRUENORTH-M vizsgálat 52. hetében értékelték. A 10. héten a 0,92 mg ozanimoddal kezelt betegek szignifikánsan nagyobb aránya (18%) ért el szövettani remissziót a placebóval kezelt betegekkel (7%) összehasonlítva. Az 52. héten e hatás fennmaradását a betegek szignifikánsan nagyobb arányánál figyelték meg a szövettani remissziót mutató, 0,92 mg ozanimoddal kezelt betegek körében (34%), a placebóval kezelt betegekkel (16%) összehasonlítva.

Hosszú távú adatok

Azok a betegek, akik nem értek el klinikai választ az indukciós időszak végén, akiknél a terápiás válasz megszűnt a fenntartó időszakban, vagy akik befejezték a TRUENORTH vizsgálatot, alkalmasak voltak arra, hogy belépjenek egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatba (OLE), és 0,92 mg-os dózisú ozanimod-kezelést kaptak. Azoknál a betegeknél, akik beléptek az OLE vizsgálatba, a klinikai remisszió, a klinikai válasz, az endoszkópos lelet javulása és a tüneti remisszió általában fennmaradt a 142. hétig. Nem azonosítottak új biztonságossági aggályokat ebben a kiterjesztett vizsgálatban a colitis ulcerosában szenvedő betegeknél (22 hónapos átlagos kezelési időtartam mellett).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az ozanimod vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően SM-ben és CU-ban (lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ozanimod nagymértékben metabolizálódik az emberi szervezetben, számos keringő aktív metabolitot hozva létre, közöttük a két fő aktív metabolitot, a CC112273-at és CC1084037-et, amelyek az anyavegyülethez hasonló aktivitással, valamint az S1P₁- és S1P₅-receptorokkal szembeni hasonló szelektivitással rendelkeznek. Az ozanimod, a CC112273 és a CC1084037 maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) és plazmakoncentráció-idő görbe alatti területe (AUC) arányosan növekedett az ozanimod 0,46 mg – 0,92 mg dózistartományában (az ajánlott dózis 0,5-1-szeresében). Többszöri dózisokat követően a keringő teljes hatóanyag-expozíció mintegy 94%-át az ozanimod (6%), a CC112273 (73%) és a CC1084037 (15%) teszi ki. Az RRSB-ben naponta egyszer *per os* alkalmazott 0,92 mg-os dózis mellett a C_{max} mértani átlaga [variációs koefficiens (CV%)] dinamikus

egyensúlyi állapotban 231,6 pg/ml (37,2%) és az AUC_{0-24h} mértani átlaga $4223 \text{ pg} \times \text{h/ml}$ (37,7%) volt az ozanimod esetében, illetve 6378 pg/ml (48,4%) és $132\,861 \text{ pg} \times \text{h/ml}$ (45,6%) a CC112273 esetében. A CC1084037 esetében a C_{max} - és az AUC_{0-24h} -értéke a CC112273 esetében megfigyelt értékek körülbelül 20%-a volt. A CC112273 vegyületet befolyásoló tényezők a CC1084037 esetében is érvényesülnek, mivel két egymásba átalakuló metabolitról van szó. A populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy nem volt jelentős különbség ezekben a farmakokinetikai paraméterekben a relabáló SM-ben vagy CU-ban szenvedő betegek esetén.

Felszívódás

Az ozanimod t_{max} értéke hozzávetőlegesen 6–8 óra. A CC112273 t_{max} értéke körülbelül 10 óra. A magas zsír- és kalóriatartalmú étkezés nem befolyásolta az ozanimod-expozíciót (a C_{max} és az AUC értékét). Ezért az ozanimod étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

Eloszlás

Az ozanimod átlagos (CV%) látszólagos eloszlási térfogata (V_z/F) 5590 l (27%) volt, ami kiterjedt szöveti eloszlásra utalt. Az ozanimod körülbelül 98,2%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez. A CC112273 körülbelül 99,8%-ban, a CC1084037 pedig mintegy 99,3%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

Az ozanimod széleskörűen, több biotranszformációs útvonalon is metabolizálódik, ideértve az aldehid-dehidrogenázt és alkohol-dehidrogenázt (ALDH/ADH), a P450 citokróm (CYP) 3A4 és 1A1 izoformáit és a bélmikroflórát. Egyetlen enzimrendszer sem játszik domináns szerepet az ozanimod metabolizmusában. Ismételt adagolást követően a két fő aktív metabolit AUC-értéke az ozanimod AUC-értékét meghaladta, a CC112273 esetében 13-szorosa, illetve a CC1084037 esetében 2,5-szerese volt. *In vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a MAO-B felelős a CC112273 kialakulásáért (egy köztes minor aktív metaboliton, az RP101075-ön keresztül), a CC112273 metabolizmusában pedig a CYP2C8 és oxido-reduktázok játszanak szerepet. A CC1084037 közvetlenül a CC112273-ból alakul ki, és reverzibilisen CC112273-má metabolizálódik. A két aktív metabolit közötti kölcsönös átalakulást karbonil-reduktázok, az 1C1/1C2 aldo-keto-reduktáz (AKR) és/vagy a 3 β - és 11 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (HSD) mediálják.

Elimináció

Az ozanimod átlagos (CV%) látszólagos orális clearance-e körülbelül 192 /h (37%) volt. Az ozanimod átlagos (CV%) plazma felezési ideje ($t_{1/2}$) körülbelül 21 óra (15%) volt. Az ozanimod 7 napon belül érte el a dinamikus egyensúlyi állapotát, a becsült akkumulációs arány pedig – 0,92 mg naponta egyszer történő ismételt *per os* adagolását követően – körülbelül 2 volt.

A CC112273 modellalapú (CV%) effektív felezési ideje ($t_{1/2}$) körülbelül 11 nap (104%) volt RSM-es betegeknél, a dinamikus egyensúlyi állapot eléréséig eltelt átlagos (CV%) idő körülbelül 45 nap (45%), az akkumulációs arány pedig körülbelül 16 (101%) volt, ami arra utal, hogy a CC112273 túlsúlyban van az ozanimodhoz képest. A CC112273 és közvetlen, interkonvertáló metabolitja, a CC1084037 plazmaszintjei párhuzamosan csökkentek a terminális fázisban, hasonló $t_{1/2}$ értékeket eredményezve mindkét metabolit esetében. A CC1084037 esetében a dinamikus egyensúlyi állapot elérése és az akkumulációs arány várhatóan a CC112273 metabolitéhoz hasonló.

A ^{14}C -izotóppal jelzett ozanimod 0,92 mg-os dózisének egyszeri, szájon át történő adását követően a vizeletben mért radioaktivitás körülbelül 26%, a székletben pedig mintegy 37% volt, ami elsődlegesen inaktív metabolitokból származott. Az ozanimod, a CC112273 és a CC1084037 koncentrációja a vizeletben elhanyagolható volt, ami arra utalt, hogy a renális clearance kevésbé fontos kiürülési útvonal az ozanimod, a CC112273 és a CC1084037 esetében.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Veseelégtelenség

Egy veseelégtelenségben szenvedő betegekkel végzett speciális klinikai vizsgálatban az ozanimod egyszeri, szájon át alkalmazott 0,23 mg-os dózisát követően az expozíció ($AUC_{\text{utolsó}}$) körülbelül 27%-kal magasabb volt az ozanimod, és 23%-kal alacsonyabb a CC112273 esetében a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél ($n = 8$) a normál vesefunkciójú ($n = 8$) betegekhez viszonyítva. A vizsgálat alapján a veseelégtelenségnek nem volt klinikailag jelentős hatása az ozanimod vagy a CC112273 farmakokinetikájára. A veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

Májelégtelenség

Krónikus májbetegségben szenvedő alanyok bevonásával végzett, egyszeri és többszöri adagolású vizsgálatokban az enyhe vagy közepesen súlyos krónikus májelégtelenség (Child-Pugh A vagy B stádium) nem befolyásolta jelentősen az ozanimod vagy a fő metabolit (CC112273) farmakokinetikáját az adagolás 1., 5. vagy 8. napján. A második vizsgálatban a dóziseszkalációt követően egészséges kontrollalanyokkal összehasonlítva 0,92 mg ozanimod alkalmazása a CC112273 és a CC1084037 átlagos, nem kötött $AUC_{0-\text{last}}$ értékének (az adagolás utáni legfeljebb 64 napig mérve) 99,64–129,74% közötti emelkedését eredményezte enyhe vagy közepesen súlyos, krónikus májelégtelenségben szenvedő alanyoknál. Enyhe vagy közepesen súlyos (Child Pugh A vagy B stádiumú), krónikus májelégtelenségben szenvedő betegeknél javasolt a 7 napos dóziseszkalációs kezelési rend végigvitele, ezt követően pedig minden másnap egyszer 0,92 mg-os dózis alkalmazása (lásd 4.2 pont).

Az ozanimod farmakokinetikáját nem értékelték súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél. A gyógyszer alkalmazása ellenjavallt súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium) (lásd 4.3 pont).

Idősek

Populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a CC112273 dinamikus egyensúlyi állapotú expozíciója (AUC) a 65 évesnél idősebb betegeknél körülbelül 3–4%-kal magasabb volt, mint a 45–65 év közötti betegeknél, és 27%-kal magasabb volt, mint a 45 évesnél fiatalabb felnőtt betegek körében. A farmakokinetika nem különbözik jelentősen az időseknél.

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél és serdülőknél (18 évesnél fiatalabbnál) nem állnak rendelkezésre adatok az ozanimod alkalmazásáról.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egerekkel (legfeljebb 4 héten át), patkányokkal (legfeljebb 26 héten át) és majmokkal (legfeljebb 39 héten át) végzett ismételt adagolású toxikológiai vizsgálatokban az ozanimod kifejezett befolyást gyakorolt a lymphoid rendszerre (lymphopenia, lymphoid atrophia és csökkent antitestválasz), valamint növelte a tüdők tömegét és a mononuclearis alveolaris infiltrátumok előfordulási gyakoriságát, ami összhangban van a 5α -receptorokon kifejtett elsődleges hatásával (lásd 5.1 pont). A krónikus toxicitási vizsgálatokban a megfigyelhető mellékhatások nélküli szintek esetében az expozíció alacsonyabb volt, mint a betegeknél az ozanimod 0,92 mg-os maximális dózisa mellett várható szisztémás expozíció, az emberi szervezetben nagyobb mennyiségben keletkező, fő aktív és perzisztáló humán metabolitok (CC112273 és CC1084037) (lásd 5.2 pont), sőt, a teljes humán hatóanyag (az ozanimod az említett metabolitokkal együtt) tekintetében is.

Genotoxicitás és karcinogenitás

Az ozanimod és fő aktív humán metabolitjai nem mutattak *in vitro* vagy *in vivo* genotoxicitást.

Az ozanimod karcinogenitását Tg.rasH2 egerekkel végzett 6 hónapos bioassay-ben és patkányoknál végzett kétéves bioassay-ben értékelték. A patkányoknál végzett kétéves bioassay-ben egyik ozanimod-dózis esetében sem alakult ki kezeléssel összefüggő daganat. A legnagyobb vizsgált dózis mellett azonban a metabolit expozíciója az ozanimod 0,92 mg-os maximális klinikai dózisa mellett tapasztalt humán expozíció 62%-a volt a CC112273 esetében, és 18%-a a CC1084037 esetében.

A Tg.rasH2 egerekkel végzett 6 hónapos vizsgálatban a hemangiosarcomák előfordulásának statisztikailag szignifikáns és dózisfüggő növekedését tapasztalták. A kis dózis (napi 8 mg/ttkg) adásakor a hemangiosarcoma incidenciája statisztikailag szignifikáns mértékben emelkedett a hímek körében, a közepes és nagy dózisszintek (napi 25 mg/ttkg és napi 80 mg/ttkg) mellett pedig a hímek és nőtények körében egyaránt, a párhuzamosan vizsgált kontrollokhoz képest. A patkányokkal és az emberekkel szemben egereknél az S1P₁-receptoragonizmus a placenta eredetű növekedési faktor 2 (PLGF2) hosszú távú termelését eredményezi, ami ennek következtében a vascularis endothelialis sejtek ismétlődő mitózisához vezet, és feltehetően ez okozza az S1P₁-agonisták mellett tapasztalt fajspecifikus haemangiosarcoma-kialakulást. Ezért egereknél az S1P₁-receptor serkentésével összefüggő haemangiosarcoma előfordulása fajspecifikus lehet, és nem prediktív a humán kockázat tekintetében.

A Tg.rasH2 egerekkel végzett vizsgálatban nem alakultak ki egyik dózis mellett sem egyéb, a kezeléssel összefüggő daganatok. A legkisebb vizsgált dózis esetén Tg.rasH2 egereknél a két aránytalan fő aktív humán metabolit-expozíció az ozanimod 0,92 mg-os maximális klinikai dóziséénél tapasztalt humán expozíció 2,95-szorosa volt a CC112273, és 1,4-szerese a CC1084037 esetében.

Reproduktív toxicitás

Az ozanimod a 0,92 mg-os maximális humán dózis mellett az összes hatóanyag (az ozanimod a CC112273 és a CC1084037 metabolittal együtt) tekintetében létrejövő szisztémás expozíció körülbelül 150-szereséig nem gyakorolt hatást a hímek és a nőtények termékenységre.

Az anyaállat ozanimod-kezelése az embryofoetalis fejlődést károsan befolyásolta, az összes hatóanyag tekintetében létrejövő szisztémás expozíciók összehasonlítása alapján a biztonsági tartomány alacsony (patkány) vagy nulla (nyúl), és embryoletalitást, valamint teratogén hatást eredményezett (patkánynál generalizált oedema/anasarca és a herék kóros helyzete, illetve nyulaknál a caudalis csigolya kóros helyzete és nagyerek fejlődési rendellenességei). A patkányoknál és nyulaknál észlelt vascularis rendellenességek összhangban vannak a S1P₁-receptoron kifejtett várt farmakológiai hatással.

Az ozanimod alkalmazása a 0,92 mg-os maximális humán dózis esetén az összes hatóanyag szisztémás expozíciójának 5,6-szereséig nem befolyásolta a pre- és posztnatális fejlődést. Az ozanimod és metabolitjai jelen voltak a patkány tejében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulátöltet

mikrokristályos cellulóz
vízmentes, kolloid szilícium-dioxid
kroszkarmellóz-nátrium
magnézium-sztearát

Kapszulahéj

Zeposia 0,23 mg és Zeposia 0,46 mg

zselatin

titán-dioxid (E171)

sárga vas-oxid (E172)

fekete vas-oxid (E172)

vörös vas-oxid (E172)

Zeposia 0,92 mg

zselatin

titán-dioxid (E171)

sárga vas-oxid (E172)

vörös vas-oxid (E172)

Tinta

sellak (E904)

fekete vas-oxid (E172)

propilénglikol (E1520)

tömény ammónia-oldat (E527)

kálium-hidroxid (E525)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Poli(vinil-klorid) (PVC)/ poli(kloro-trifluoro-etilén) (PCTFE) / alumíniumfólia buborékcsomagolás.

Kezelési kezdőcsomag: Zeposia 0,23 mg kemény kapszula és Zeposia 0,46 mg kemény kapszula

A csomag 7 darab kemény kapszulát (4 db 0,23 mg-os hatáserősségű és 3 db 0,46 mg-os hatáserősségű) tartalmaz.

Fenntartó csomag: Zeposia 0,92 mg kemény kapszula

A csomag 28 vagy 98 darab kemény kapszulát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Kezelési kezdőcsomag - Zeposia 0,23 mg kemény kapszula és Zeposia 0,46 mg kemény kapszula

EU/1/20/1442/001 (7 darab kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés)

Fenntartó csomag - Zeposia 0,92 mg kemény kapszula

EU/1/20/1442/002 (28 darab kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés)

EU/1/20/1442/003 (98 darab kemény kapszulát tartalmazó kiszerelés)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. május 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Hollandia

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Mielőtt a Zeposia-t (ozanimod) egy tagállamban forgalomba hoznák, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyezsége kell jutnia az illetékes nemzeti hatóságokkal az oktatási program tartalmával és formátumával kapcsolatosan, ideértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztési módokat és a program más aspektusait is.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az összes tagállamban, ahol az ozanimodot forgalmazzák, valamennyi egészségügyi szakember, aki ozanimodot szándékozik felírni, megkapja az Egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató csomagot, amely a következőket tartalmazza:

- Információ arról, hogy hol található meg az alkalmazási előírás legfrissebb változata;
- Egészségügyi szakemberek által alkalmazandó ellenőrzőlista;

- Betegeknek/gondozóknak szóló útmutató;
- Betegkártya.

Egészségügyi szakemberek által alkalmazandó ellenőrzőlista

Az Egészségügyi szakemberek által alkalmazandó ellenőrzőlistának az alábbi fő üzeneteket kell tartalmaznia:

- A dózis emelése a kezelés elkezdésekor
 - o A kezelést naponta egyszer 0,23 mg-mal kell kezdeni az 1–4. napon, majd a dózist naponta egyszer 0,46 mg-ra kell emelni az 5–7. napon. A 7 napos dózisemelést követően a 8. naptól kezdve a naponta egyszeri dózis 0,92 mg.
 - o Enyhe vagy közepesen súlyos (Child Pugh A vagy B stádiumú), krónikus májkárosodásban szenvedő betegeknél javasolt a 7 napos dózisemelési rend végigvitele, ezt követően pedig minden másnap egyszer, 0,92 mg-os dózis alkalmazása.
- A kezelés újraindítása a terápia megszakítását követően
 - o A fentiekben feltüntetett dózisemelési rendet ajánlott követni, ha a kezelést:
 - o 1 vagy több napra megszakították a kezelés első 14 napján.
 - o több mint 7, egymást követő napra megszakították a kezelés 15. és 28. napja között.
 - o több mint 14, egymást követő napra megszakították a kezelés 28. napja után.
- Ha a kezelést a fentieknél rövidebb időre szakítják meg, a kezelést a következő tervezett dózissal kell folytatni.
- A kezelés megkezdésekor szükséges ellenőrzések:

Az első dózis előtt

 - o Az ozanimod első dózisának alkalmazása előtt kiindulási EKG-vizsgálatot kell végezni;
 - o Figyelembe kell venni a friss (6 hónapon belüli) májfunkciós vizsgálatok során meghatározott transzamináz- és bilirubinszinteket;
 - o Figyelembe kell venni a friss (6 hónapon belüli vagy a korábbi terápia megszakítása után végzett) teljes vérkép vizsgálat eredményeit, beleértve a lymphocytaszámot is;
 - o Az ozanimod-kezelés megkezdése előtt gondoskodni kell szemészeti vizsgálatról azoknál a betegeknél, akik diabetes mellitusban vagy uveitisben szenvednek, illetve akiknek kórelőzményében retinabetegség szerepel.
 - o Fogamzóképes nőknél az ozanimod-kezelés megkezdése előtt ki kell zárni a terhességet negatív eredményű terhességi teszttel.

Az első dózis alkalmazása utáni 6 órában az első dózis utáni megfigyelést igénylő betegeknél

 - o Bizonyos eleve fennálló szívbetegségek (nyugalmi szívfrekvencia 55/perc alatt, másodfokú [Mobitz I. típusú] AV-blokk vagy a kórelőzményben szereplő myocardialis infarctus vagy szívelégtelenség) esetén
 - o Az ozanimod első dózisának alkalmazása után 6 órán át monitorozni kell a beteget a tünetekkel járó bradycardiára jellemző jelek és tünetek észlelése érdekében, óránkénti pulzus- és vérnyomásméréssel.
 - o EKG-t kell készíteni a 6 órás monitorozási időszak előtt és annak leteltekor.
 - o További, hosszabb időtartamú monitorozásra lehet szükség az alábbi helyzetekben, ha az adagolást követően 6 órával;
 - o a beteg szívfrekvenciája 45 ütés/percnél alacsonyabb;
 - o a szívfrekvencia a legalacsonyabb értéken van a dózis beadását követően, ami arra utalhat, hogy tovább csökkenhet a szívfrekvencia értéke;
 - o újonnan kialakult másod- vagy magasabb fokú AV-blokk jelei láthatók a dózis beadása után 6 órával készített EKG-felvételen;
 - o a QTc szakasz ≥ 500 ms.

Ezekben az esetekben megfelelő kezelést kell indítani, és folytatni kell a megfigyelést, amíg a tünetek/kóros leletek nem rendeződnek. Amennyiben gyógyszeres kezelés szükséges, a monitorozást éjszakára is folytatni kell, és az ozanimod második dózisa után újabb 6 órás monitorozási időszak szükséges.

- Amennyiben olyan betegnél kezdenek ozanimod-kezelést, akiknél fennállnak a következők:
 - o a kórelőzményben szereplő szívbetegség, cerebrovascularis betegség, kontrollálatlan hypertonia vagy súlyos kezeletlen alvási apnoe, a kórelőzményben szereplő visszatérő syncope vagy tünetekkel járó bradycardia;
 - o Eleve fennálló jelentős QT-szakasz megnyúlás (a QTc meghaladja az 500 ms-ot) vagy a QT-megnyúlás kialakulásának egyéb kockázata, valamint – béta-blokkolókon és kalciumcsatorna-blokkolókon kívül – olyan egyéb gyógyszerek szedése, amelyek bradycardiára hajlamosítanak;
 - o Ia osztályú (például kinidin, dizopiramid) vagy III. osztályú (például amiodaron, szotalol) antiarrhythmikus gyógyszerek aktuális alkalmazása;

Az ozanimod alkalmazásának megkezdése előtt kardiológussal kell konzultálni, hogy megállapítsa, biztonságosan megkezdhető-e az ozanimod alkalmazása, valamint meghatározza a legmegfelelőbb monitorozási stratégiát.
- Körültekintően kell eljárni, ha az ozanimod-kezelést olyan betegeknek kezdik el, akik a szívfrekvenciát ismertén csökkentő gyógyszereket szednek.
- Az ozanimod ellenjavallt a következő esetekben:
 - o Szisztémás opportunistá fertőzésekre hajlamosító immundeficiens állapot;
 - o Súlyos aktív fertőzések, aktív krónikus fertőzések, például hepatitis és tuberculosis;
 - o Aktív rosszindulatú daganatok;
 - o Súlyos májkárosodás (Child-Pugh C stádium);
 - o Myocardialis infarctus (MI), instabil angina, stroke, tranziens ischaemiás attack, hospitalizációt igénylő vagy a New York Heart Association (NYHA) szerinti III/IV. stádiumú dekompenzált szívelégtelenség az elmúlt 6 hónapban;
 - o A kórelőzményben szereplő vagy aktuálisan fennálló II. típusú másodfokú AV-blokk, vagy harmadfokú AV-blokk vagy sick sinus szindróma, kivéve, ha a betegnek működő pacemaker van;
 - o Terhesség alatt, és olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást;
 - o A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Az ozanimod csökkenti a perifériás vérben a lymphocytaszámot. A teljes vérképet minden betegnél ellenőrizni kell a kezelés megkezdése előtt (6 hónapon belül vagy az előző terápia befejezése után), és rendszeresen monitorozni kell az ozanimod-kezelés alatt. A kezelést meg kell szakítani, ha a lymphocytaszám igazoltan $0,2 \times 10^9/l$ alá esik, és akkor fontolható meg az ozanimod-kezelés újrakezdése, ha a lymphocytaszám $0,5 \times 10^9/l$ fölé emelkedik.
- Az ozanimod immunszuppresszív hatással rendelkezik, amely növeli a fertőzések kockázatát a betegeknek, köztük az opportunistá fertőzéseket, és növelheti a rosszindulatú daganatok, köztük a bőrdaganatok kialakulásának kockázatát. A betegek állapotát gondosan ellenőrizni kell, különösen azokat, akiknél egyidejű betegségek vagy olyan ismert kockázati tényezők állnak fenn, mint például a korábbi immunszuppresszív terápia. Ha feltételezhető, hogy fennáll ez a kockázat, egyedi mérlegeléssel megfontolandó a kezelés abbahagyása.
 - o Súlyos aktív fertőzésben szenvedő betegeknek a kezelés megkezdését el kell halasztani a fertőzés rendeződéséig. Súlyos fertőzés esetén megfontolandó a kezelés megszakítása. Daganattelenes, immunmoduláns vagy nem kortikoszteroiddal végzett immunszuppresszív terápia az immunrendszerre gyakorolt additív hatások kockázata miatt egyidejűleg nem alkalmazhatók.
 - o A basalsejtes carcinoma és az egyéb cutan neoplasmák előfordulásának lehetőségére javasolt odafigyelni. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy kerüljék a fényvédelem nélküli napfény-expozíciót. A betegek nem kaphatnak egyidejűleg UV-B-sugárzást alkalmazó fototerápiát vagy PUVA-fotokemoterápiát.
- Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy amennyiben az ozanimod-kezelés alatt, illetve az ozanimod-kezelés abbahagyását követő 3 hónapban fertőzésre utaló jeleket és tüneteket tapasztalnak, azonnal számoljanak be ezekről a gyógyszert rendelő orvosnak.
 - o Azoknál a betegeknek, akik az ozanimod-kezelés alatt vagy az ozanimod-kezelés abbahagyását követő 3 hónapon belül fertőzés tüneteit tapasztalják, azonnali diagnosztikai kivizsgálás szükséges.
 - o A gyógyszert rendelő orvosoknak oda kell figyelniük a PML klinikai tüneteire, illetve az arra utaló MR-leletekre, ideértve a váratlan neurológiai vagy pszichiátriai tüneteket.

Amennyiben PML gyanítható, teljes körű fizikális és neurológiai vizsgálatot (MR-vizsgálat elvégzésének lehetőségét is ideértve) kell végezni és az ozanimod-kezelést a PML kizárásáig fel kell függeszteni. Ha a PML igazolódik, az ozanimod-kezelést abba kell hagyni. Azoknál az S1P-receptor-modulátorokkal kezelt SM-betegeknél, akiknél PML alakult ki, és akiknél ezt követően abbahagyták a kezelést, immunrekonstitúciós gyulladásos szindrómás esetekről (IRIS) számoltak be. A PML-ben szenvedő betegeknél az IRIS kialakulásáig eltelt idő általában az S1P-receptor-modulátorral végzett kezelés abbahagyását követő néhány hét vagy hónap volt. A beteg állapotát monitorozni kell az IRIS kialakulásának észlelése érdekében, és a kapcsolódó gyulladás megfelelő kezelését meg kell kezdeni.

- o Élő attenuált vakcinák alkalmazása az ozanimod-kezelés alatt és a kezelés abbahagyását követő 3 hónapig kerülendő. Azoknál a betegeknél, akiknél egészségügyi szakember nem igazolta korábban a varicella-fertőzést, illetve akiknél nem áll rendelkezésre a varicella elleni teljes oltási sorra vonatkozó dokumentáció, ellenőrizni kell a varicella zoster vírus (VZV) antitest státuszt. Ha ez negatív, VZV elleni vakcináció javasolt az ozanimod-kezelés megkezdése előtt legalább 1 hónappal.
- Az ozanimod ellenjavallt terhesség alatt, és olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást.
 - o Fogamzóképes nőknél a kezelés megkezdése előtt terhességi teszt elvégzésével ki kell zárni a terhességet. Ezt megfelelő időközönként meg kell ismételni.
 - o A fogamzóképes nőket a kezelés megkezdése előtt tájékoztatni kell az ozanimod alkalmazásának magzati kockázatairól, amelyhez segítséget nyújt a betegkártya.
 - o A fogamzóképes nőknek az ozanimod-kezelés alatt, valamint az ozanimod alkalmazásának befejezése után még legalább 3 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.
 - o Az ozanimod-kezelést a tervezett gyermekvállalás előtt 3 hónappal abba kell hagyni.
 - o Kezelés alatt a betegnek tilos teherbe esnie. Ha egy nő teherbe esik a kezelés alatt, az ozanimod alkalmazását abba kell hagyni. Az orvosnak tájékoztatnia kell a beteget az ozanimod-kezelés magzatra gyakorolt káros hatásainak kockázatáról, és ultrahangos vizsgálatokat kell végezni
 - o A betegség újraaktiválódhat, amikor az ozanimod-kezelést leállítják terhesség vagy tervezett gyermekvállalás miatt.
- A májfunkciót (transzamináz- és bilirubin-szintek) az ozanimod-kezelés alatt 1, 3, 6, 9 és 12 hónap elteltével, ezt követően pedig rendszeresen ellenőrizni kell.
- A vérnyomást rendszeresen ellenőrizni kell az ozanimod-kezelés alatt.
- A maculaoedema tüneteivel jelentkező betegeket ki kell vizsgálni, és ha a diagnózis beigazolódik, az ozanimod-kezelést meg kell szakítani. A diabetes mellitusban vagy uveitisben szenvedő betegeknél és azoknál, akiknek az anamnézisében retinabetegség szerepel, szemészeti vizsgálatot kell végezni az ozanimod-kezelés megkezdése előtt, majd rendszeresen megismételni a szemészeti vizsgálatot a kezelés ideje alatt.
- A gyógyszert rendelő orvosnak át kell adnia a beteg/gondozó számára a betegeknek/gondozóknak szóló útmutatót, valamint a betegkártyát.

Betegeknek/gondozóknak szóló útmutató

A betegeknek/gondozóknak szóló útmutatónak az alábbi fő üzeneteket kell tartalmaznia:

- Milyen típusú gyógyszer az ozanimod és milyen betegségek esetén alkalmazható;
- Mi a sclerosis multiplex;
- Mi a colitis ulcerosa;
- A betegeknek a kezelés megkezdése előtt figyelmesen el kell olvasniuk a betegkártyát, és meg kell őrizniük arra az esetre, ha a kezelés alatt esetleg ismét tanulmányozniuk kell;
- A mellékhatások jelentésének fontossága;
- A betegeknél az ozanimod első dózisának alkalmazása előtt kiindulási EKG-vizsgálatot kell végezni;
- Az ozanimod nem alkalmazható, ha Önnél az elmúlt 6 hónapban előfordult szívroham, szív eredetű mellkasi fájdalom (angina), agyi érkatasztrófa (sztrók) vagy átmeneti agyi keringési zavar (mini-sztrók, átmeneti iszkémiás attack, TIA) vagy bizonyos típusú súlyos

- szívelégtelenség, vagy ha bizonyos típusú szívritmuszavarok (arritmia) állnak fenn Önnél – kezelőorvosa a kezelés megkezdése előtt ellenőrizni fogja a szívét. Körültekintően kell eljárni, ha egyidejűleg olyan gyógyszert alkalmaznak, amelyik csökkenti a szívfrekvenciát. Ezért tájékoztatnia kell minden orvost, akihez fordul, hogy ozanimod-kezelést kap;
- Bizonyos szívbetegségekben szenvedő betegeknél a szívfrekvenciát az ozanimod első dózisának alkalmazása után legalább 6 órán át monitorozni kell, óránkénti pulzus- és vérnyomásméréssel. Ezeknél a betegeknél a 6 órás monitorozási időszak előtt és után is EKG-vizsgálatot kell végezni;
 - Amennyiben a beteg az ozanimod első dózisának alkalmazása után alacsony szívfrekvenciára utaló tüneteket tapasztal (például szédülés, forgó jellegű szédülés [vertigo], hányinger vagy szívdobogásérzés), azonnal be kell számolnia ezekről;
 - A betegeknél a kezelés megszakítása esetén tájékoztatniuk kell erről a gyógyszert felíró orvost, mivel a megszakítás időtartamától és az ozanimod-kezelés megkezdése óta eltelt időtől függően lehetséges, hogy a kezdeti dózisemelési rend lépéseit meg kell ismételni;
 - A betegek be kell hogy számoljanak kezelőorvosuknak minden váratlan neurológiai és/vagy pszichiátriai tünetről/jelről (például a hirtelen kialakuló súlyos fejfájásról, konfúzióról, görcsrohamokról, fokozódó gyengeségről, ügyetlenségről és a látást érintő változásokról), illetve a neurológiai funkciók felgyorsult romlásáról;
 - Ha a betegek úgy vélik, hogy az SM súlyosbodik, vagy ha a Zeposia-kezelés alatt vagy után új tüneteket észlelnek, például hangulat- vagy viselkedésbeli változásokat, új vagy súlyosbodó gyengeséget a test egyik oldalán, látásváltozást, zavartságot, memóriazavart, beszéd- és kommunikációs nehézségeket. Ezek a PML vagy egy gyulladásos reakció (az úgynevezett immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma vagy IRIS) tünetei lehetnek, amelyek a PML-ben szenvedő betegeknél jelentkezhetnek, amint a Zeposia az alkalmazás abbahagyása után kiürül a szervezetükből;
 - A varicella zoster (bárányhimlő) elleni védőoltást az ozanimod-kezelés elkezdése előtt 1 hónappal javasolt beadni, ha a beteg nem védett a vírussal szemben és szeretne védettséget szerezni;
 - Fertőzésre utaló jelek és tünetek, amelyekről azonnal be kell számolni a gyógyszert felíró orvosnak az ozanimod-kezelés alatt és a kezelés abbahagyását követő 3 hónapos időszakban;
 - Az ozanimod-kezelés alatt, valamint a kezelés abbahagyását követő 3 hónapban minden, látásromlást jelző tünetről azonnal be kell számolni a gyógyszert rendelő orvosnak;
 - Az ozanimodot tilos alkalmazni terhesség alatt és olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást. Fontos, hogy a fogamzóképes nők:
 - Tájékoztatásban részesüljenek a magzatot érintő kockázatokról;
 - Az ozanimod alkalmazásának megkezdése előtt terhességi teszt elvégzésével kizárják a terhességet. Ezt megfelelő időközönként meg kell ismételni;
 - Tájékoztatásban részesüljenek arról, hogy az ozanimod-kezelés alatt és a kezelés abbahagyása után még legalább 3 hónapig hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk;
 - Tájékoztatásban részesüljenek arról, hogy a betegség újraaktiválódhat, amikor az ozanimod-kezelést leállítják terhesség vagy tervezett gyermekvállalás miatt;
 - Beszámoljanak a gyógyszert felíró orvosnak az ozanimod-kezelés alatt és a kezelés abbahagyása utáni 3 hónapban bekövetkező esetleges (tervezett vagy nem tervezett) terhességről. Szükség esetén ultrahangos vizsgálatokat kell végezni.
 - Májfunkciós vizsgálatot kell végezni a kezelés megkezdése előtt és az ozanimod-kezelés alatt 1, 3, 6, 9 és 12 hónap elteltével, azt követően pedig rendszeresen ellenőrizni kell a májfunkciót. A betegeknél értesíteniük kell kezelőorvosukat, ha a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződését, rendellenesen sötét vizeletet, a has jobb oldalán jelentkező fájdalmat, fáradtságot, étvágytalanságot vagy mással nem magyarázható hányingert és hányást tapasztalnak, mivel ezek májkárosodás tünetei lehetnek;
 - A vérnyomást rendszeresen ellenőrizni kell az ozanimod-kezelés alatt;
 - Az ozanimod fokozhatja a bőrrák kockázatát. A betegeknél védőruházat viselésével és (magas faktorszámú) fényvédő készítmény rendszeres alkalmazásával korlátozniuk kell napfénynek és ultraibolya (UV) fénynek való kitettségüket.

Betegkártya

A betegkártyának (fogamzóképes nőknek) az alábbi fő üzeneteket kell tartalmaznia:

- Az ozanimod ellenjavallt terhesség alatt, és olyan fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást;
- A kezelés elkezdése előtt, majd azt követően rendszeresen az orvosnak tájékoztatnia kell a beteget az ozanimoddal kapcsolatos teratogén kockázatról és a kockázat minimalizálására irányuló teendőkről;
- Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az ozanimod szedése alatt és a kezelés befejezése után 3 hónapig;
- A kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni, és ennek negatív eredményéről meg kell győződnie a gyógyszerrel rendelő orvosnak. A tesztet megfelelő időközönként meg kell ismételni;
- Ha egy nő a kezelés alatt teherbe esik, az ozanimod-kezelést le kell állítani. Az orvosnak tájékoztatnia kell a beteget az ozanimod-kezelés kapcsán a magzatot érintő káros hatások kockázatáról, és ultrahangos vizsgálatokat kell végezni;
- Az ozanimod-kezelést a tervezett gyermekvállalás előtt 3 hónappal abba kell hagyni;
- A betegség újraaktiválódhat, amikor az ozanimod-kezelést leállítják terhesség vagy tervezett gyermekvállalás miatt.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

1 HETI ADAGOT TARTALMAZÓ KEZDŐ KEZELÉSI CSOMAG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zeposia 0,23 mg kemény kapszula
Zeposia 0,46 mg kemény kapszula
ozanimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,23 mg ozanimodot tartalmaz (hidroklorid formájában) 0,23 mg-os kemény kapszulánként.
0,46 mg ozanimodot tartalmaz (hidroklorid formájában) 0,46 mg-os kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

Kezelési kezdőcsomag

Az első, 1 hetes kezeléshez szükséges, 7 db kemény kapszulát tartalmazó dobozok tartalma:

4 db Zeposia 0,23 mg kemény kapszula

3 db Zeposia 0,46 mg kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

1. hét

1-7. nap

A napi adagot lásd a betegtájékoztatóban.

A QR kódot fel kell tüntetni

www.zeposia-eu-pil.com

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1442/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Zeposia 0,23 mg
Zeposia 0,46 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS A KEZELÉSI KEZDŐCSOMAGHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zeposia 0,23 mg kemény kapszula
Zeposia 0,46 mg kemény kapszula
ozanimod

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zeposia 0,92 mg kemény kapszula
ozanimod

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,92 mg ozanimidot tartalmaz (hidroklorid formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

28 db kemény kapszula

98 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

A QR kódot fel kell tüntetni

www.zeposia-eu-pil.com

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1442/002 (28 darab kemény kapszulát tartalmazó kiserelés)
EU/1/20/1442/003 (98 darab kemény kapszulát tartalmazó kiserelés)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Zeposia 0,92 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Zeposia 0,92 mg kemény kapszula
ozanimod

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Bristol-Myers Squibb

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Zeposia 0,23 mg kemény kapszula

Zeposia 0,46 mg kemény kapszula

Zeposia 0,92 mg kemény kapszula

ozanimod

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Zeposia és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Zeposia szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Zeposia-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Zeposia-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Zeposia és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Zeposia ozanimod hatóanyagot tartalmaz, amely a szervezetben szabadon keringő fehérvérsejtek (limfociták) számának csökkentésére képes gyógyszerek csoportjához tartozik.

A Zeposia a következő betegségek esetén javallott:

- szklerózis multiplex;
- fekélyes vastagbélgyulladás (kolitisz ulcerosa).

Szklerózis multiplex

A Zeposia az időnként kialakuló, majd elmúló tüneteket okozó, azaz relabáló-remittáló szklerózis multiplexben (RRSM-ben) szenvedő, a betegség aktív fázisában lévő felnőtt betegek kezelésére javallott.

- A szklerózis multiplex (SM) egy olyan betegség, amelyben az immunrendszer (a szervezet védekezőrendszere, amelybe a fehérvérsejtek is beletartoznak), tévesen megtámadja az agyban és a gerincvelőben lévő idegek körüli védőburkot. Ez gátolja az idegek megfelelő működését, és zsibbadáshoz, járási nehezítettséghez, valamint látászavarokhoz és egyensúlyzavarokhoz vezethet.
- Relabáló-remittáló szklerózis multiplexben az idegsejteket érintő támadásokat (fellángolásokat) gyógyulási időszakok követik. A tünetek megszűnhetnek a gyógyulási időszakban, de egyes problémák fennmaradhatnak.

A Zeposia az idegeket érintő támadásokkal szemben nyújt védelmet azáltal, hogy megakadályozza, hogy bizonyos fehérvérsejtek elérjék az agyat és a gerincvelőt, ahol gyulladást okoznának, károsítva az idegek védőburkát.

Fekélyes vastagbélgyulladás (kolitisz ulcerosa)

A Zeposia közepesen súlyos vagy súlyos, aktív fekélyes vastagbélgyulladásban szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.

- A fekélyes vastagbélgyulladás a bél gyulladásos betegsége. Ha Ön fekélyes vastagbélgyulladásban szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, vagy nem tolerálja azokat, kaphat Zeposia-t betegsége jeleinek és tüneteinek csökkentésére.

A Zeposia azáltal segít csökkenteni a gyulladást fekélyes vastagbélgyulladásban, hogy megakadályozza, hogy bizonyos fehérvérsejtek elérjék a bél nyálkahártyáját.

2. Tudnivalók a Zeposia szedése előtt

Ne szedje a Zeposia-t:

- ha allergiás az ozanimodra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha kezelőorvosa azt mondta Önnek, hogy az Ön immunrendszere súlyosan meggyengült;
- ha az utóbbi 6 hónapban szívroham, angina, sztrók (agyi érkatasztrófa) vagy átmeneti agyi keringési zavar (minisztrók, átmeneti iszkémiás attack – TIA), illetve bizonyos fajta súlyos szívelégtelenség jelentkezett Önnél;
- ha bizonyos fajta szabálytalan vagy rendellenes szívverés (aritmia vagyis szívritmuszavar) alakult ki Önnél – kezelőorvosa a kezelés megkezdése előtt ellenőrizni fogja az Ön szív működését;
- ha súlyos fertőzése, például májgyulladás (hepatitisze) vagy tuberkulózisa van;
- ha daganatos betegségben szenved;
- ha súlyos májproblémái vannak;
- ha terhes vagy fogamzóképes nő, és nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Zeposia szedése előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha:

- lassú a szívverése, illetve ha jelenleg szed vagy nemrégiben szedett a szívfrekvenciát lelassító gyógyszereket (például béta-blokkolót vagy kalciumcsatorna-blokkolót);
- kezeletlen, súlyos légzési problémái vannak alvás közben (súlyos alvási apnoé);
- májproblémái vannak;
- fertőzése van;
- a limfocitáknak nevezett fehérvérsejtek száma alacsony Önnél;
- még nem volt bárányhimlője vagy nem biztos benne, hogy volt-e már;
- nemrégiben védőoltást kapott vagy tervezi ezt;
- Ön vagy mások az Ön SM miatti tüneteinek rosszabbodását, illetve bármilyen új vagy szokatlan tünetek megjelenését észlelik. Ezt az agy progresszív multifokális leukoencefalopátiának (PML) nevezett ritka fertőzése okozhatja. Ha a PML igazolódik, kezelőorvosa le fogja állítani a Zeposia-kezelést. Egyes embereknél azonban reakciót válthat ki a Zeposia szervezetből való kiürülése. Ez a reakció (az úgynevezett immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma vagy IRIS) az Ön állapotának rosszabbodásához vezethet, beleértve az agyműködés romlását is;
- látásproblémái voltak korábban bármikor, vagy az ideghártya makulának nevezett központi részében felgyülemlett folyadék jelenlétére (makulaödémának nevezett állapotra) utaló egyéb tünetei vannak;
- szemgyulladás (uveitisze vagyis üvegtest gyulladása) van;
- Ön cukorbeteg (ami szemproblémákat okozhat);
- súlyos tüdőbetegsége van (tüdőfibrózis vagy krónikus obstruktív tüdőbetegség).

Mielőtt elkezdi szedni a Zeposia-t, kezelőorvosa ellenőrizni fogja a szív működését EKG-vizsgálat segítségével.

Ha bizonyos szívbetegségben szenved, kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön állapotát az első adagot követően legalább 6 órán keresztül.

Mivel a Zeposia növelheti a vérnyomást, lehetséges, hogy kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni kívánja az Ön vérnyomását.

Amennyiben a Zeposia-kezelés ideje alatt mással nem magyarázható hányingert, hányást, a has jobb oldalán jelentkező fájdalmat (hasi fájdalom), fáradtságot, étvágytalanságot, a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződését (sárgaság) és/vagy sötét vizeletet tapasztal, haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával. Ezek a tünetek májproblémára utalhatnak.

Kezelőorvosa a kezelés előtt, a kezelés alatt és a kezelés után vérvizsgálatokat fog elrendelni annak érdekében, hogy figyelemmel kísérje az Ön májműködését. Amennyiben a vizsgálati eredmények májproblémára utalnak, előfordulhat, hogy meg kell szakítani a Zeposia-kezelést.

A Zeposia szedésének ideje alatt (és még további 3 hónapig a szedés befejezését követően) könnyebben kaphat fertőzéseket. Bármilyen, már meglévő fertőzése súlyosbodhat. Beszéljen kezelőorvosával, ha fertőzés alakul ki Önnél.

Amennyiben látászavar, fokozódó gyengeség, ügyetlenség, emlékezetvesztés vagy zavartság alakul ki a Zeposia-kezelés alatt, vagy úgy gondolja, hogy az SM tünetei fokozatosan romlanak, azonnal beszéljen kezelőorvosával. Ezeket a tüneteket az agy ritka fertőzése, a progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) okozhatja, amely súlyos fogyatékossághoz vagy halálhoz vezethet.

Ha a Zeposia-kezelés alatt erős fejfájása alakul ki, zavartnak érzi magát, vagy görcsroham és látásvesztés jelentkezik Önnél, azonnal beszéljen kezelőorvosával. Ezeket a tüneteket az úgynevezett „poszterior reverzibilis encephalopátia szindróma” (PRES) okozhatja.

Mivel a Zeposia növelheti a bőrrák kockázatát, Önnel védőruházat viselésével és (magas faktorszámú) fényvédő készítmény rendszeres alkalmazásával korlátoznia kell a napfénynek és ultraibolya (UV) fénynek való kitettségét.

Fogamzóképes nők

Terhesség alatt alkalmazva a Zeposia a magzat károsodását okozhatja. A Zeposia-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa el fogja magyarázni Önnel a kockázatokat, és megkéri, hogy végezzen terhességi tesztet a terhesség kizárása érdekében. Kezelőorvosa átad Önnel egy kártyát, amely megmagyarázza, hogy a Zeposia szedése alatt miért nem szabad teherbe esnie. Azt is tartalmazni fogja, hogy mit kell tennie a teherbeesés megelőzése érdekében a Zeposia szedése alatt. A kezelés alatt és a kezelés abbahagyása után 3 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia (lásd „*Terhesség és szoptatás*”).

Amennyiben a fentiek bármelyike érvényes Önre, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezdi szedni a Zeposia-t.

Az SM rosszabbodása a Zeposia-kezelés leállítását követően

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha úgy gondolja, hogy SM betegsége rosszabbodik a Zeposia-kezelés leállítását követően (lásd a „*Ha idő előtt abbahagyja a Zeposia szedését*” című részt a 3. pontban).

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer nem adható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek és serdülőknek, mert a Zeposia-t nem vizsgálták gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és a Zeposia

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez azért szükséges, mert a Zeposia befolyásolhatja néhány egyéb gyógyszer hatását. Ugyanakkor néhány más gyógyszer is befolyásolhatja a Zeposia hatását.

A Zeposia szedése előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, különösen ha a következő gyógyszerek közül valamelyiket jelenleg alkalmazza vagy nemrégiben alkalmazta:

- az immunrendszer működését gátló vagy szabályozó gyógyszerek (például ciklosporin);
- az SM kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerek, mint például az alemtuzumab, a béta-interferon, a dimetil-fumarát, a glatiramer-acetát, a mitoxantron, a natalizumab vagy a teriflunomid;
- a fekélyes vastagbélgyulladás kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például az azatioprin és a 6-merkaptopurin;
- gemfibrozil, amely a vérben található zsírok, illetve a koleszterin szintjének csökkentésére szolgál;
- klopidogrel, amely a vérrögképződés megelőzésére szolgáló gyógyszer;
- rifampicin, amely a tuberkulózis és egyéb súlyos fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikum;
- úgynevezett monoamin-oxidáz-gátló gyógyszerek, amelyek depresszió kezelésére (például fenelzin) vagy Parkinson-kór kezelésére (például szelegilin) szolgálnak;
- a szívfrekvenciát csökkentő gyógyszerek (például béta-blokkolók vagy kalciumcsatorna-blokkolók);
- bizonyos típusú védőoltások. Az élő, legyengített kórokozókat tartalmazó védőoltásokat kerülni kell a kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 3 hónapban.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség

Ne alkalmazza a Zeposia-t terhesség alatt, ha terhességet tervez, vagy ha Ön fogamzóképes, és nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást. Amennyiben a Zeposia-t terhesség alatt alkalmazzák, fennáll a magzati károsodás kockázata. Ha Ön fogamzóképes nő, kezelőorvosa a kezelés megkezdése előtt tájékoztatni fogja Önt erről a kockázatról, és megkéri, hogy végezzen terhességi tesztet a terhesség kizárása érdekében. Hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Zeposia szedése alatt és a szedésének abbahagyása után még legalább 3 hónapon át. A megbízható fogamzásgátló módszerekről kérdezze kezelőorvosát.

Kezelőorvosa adni fog Önnek egy kártyát, amelyen elmagyarázzák, hogy miért nem szabad teherbe esnie a Zeposia szedése alatt.

Ha mégis teherbe esik a Zeposia szedése alatt, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát. Kezelőorvosa a kezelés abbahagyása mellett fog dönteni (lásd 3. pont: „*Ha idő előtt abbahagyja a Zeposia szedését*”). A terhesgondozás során speciális vizsgálatokat fognak végezni Önnél.

Szoptatás

A Zeposia szedésének ideje alatt nem szabad szoptatni. A Zeposia átjuthat az anyatejbe, és fennáll a kockázata annak, hogy a gyermeknél súlyos mellékhatások jelentkeznek.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Zeposia nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Zeposia nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Zeposia káliumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „káliummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Zeposia-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan szedje a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szedni a gyógyszerből?

Amikor először kezdi el szedni a Zeposia-t, kis adagot kell szednie, amit a szív működést lassító esetleges hatás mérséklése érdekében fokozatosan kell emelnie.

- Felírnak Önnek egy „kezelési kezdőcsomagot”, amely abban segít, hogy a kezelést ezen a módon kezdje meg. Az alábbiakat tartalmazza:
 - o 4 db világosszürke, 0,23 mg ozanimodot tartalmazó kapszulát. Ezekből a kezelés 1-4. napján egyet-egyet kell bevennie.
 - o 3 db világosszürke és narancssárga, 0,46 mg ozanimodot tartalmazó kapszulát. Ezekből a kezelés 5., 6. és 7. napján egyet-egyet kell bevennie.
- A 8. napon és azt követően, miután beszédte a kezelési kezdőcsomag tartalmát, a „fenntartó csomaggal” kell folytatnia, amelyben narancssárga kapszulák találhatók, melyek mindegyike az ozanimod 0,92 mg-os ajánlott adagját tartalmazza. A szokásos kezelést napi egy 0,92 mg-os kapszula bevitelével kell folytatnia. Ha Ön enyhe vagy közepesen súlyos, krónikus májbetegségben szenved, előfordulhat, hogy kezelőorvosának csökkentenie kell az úgynevezett „fenntartó” adagot minden másnap egyszer alkalmazott 0,92 mg-os kapszula adagra.

Hogyan kell szedni a Zeposia-t?

- A Zeposia szájon át alkalmazandó.
- A kapszulát egészben kell lenyelni.
- A kapszula bevehető étkezés közben, vagy étkezéstől függetlenül is.

Ha az előírtnál több Zeposia-t vett be

Ha az előírtnál több Zeposia-t vett be, azonnal forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer csomagolását és ezt a betegájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni a Zeposia-t

- Ha a Zeposia-kezelés elkezdése utáni első 14 nap alatt kihagyott egy vagy több adagot, beszélje meg kezelőorvosával, hogyan kezdje el újra a kezelést.
- Ha a Zeposia-kezelés elkezdése utáni első 14 nap után elfelejtette bevenni a Zeposia egy adagját, vegye be, amint eszébe jut. Ha azonban egy egész napig elfelejtette bevenni az adagot, hagyja ki az elfelejtett adagot, és a szokásos időpontban vegye be a következő adagot.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Zeposia szedését

- Ne hagyja abba a Zeposia szedését anélkül, hogy ezt előbb kezelőorvosával megbeszélné.
- Beszélje meg kezelőorvosával, hogyan kezdje el ismét a kezelést, ha a Zeposia szedését abbahagyta:
 - 1 vagy több napra a kezelés első 14 napján;
 - 7 egymást követő napnál hosszabb ideig, a kezelés 15. és 28. napja között;
 - 14 egymást követő napnál hosszabb ideig, a kezelés 28. napja után.

Ilyen esetben ismét a kezelési kezdőcsomag szedésével kell kezdenie a kezelést.

A Zeposia a szedésének abbahagyása után még akár 3 hónapig is megtalálható a szervezetben. Ez idő alatt a fehérvérsejtszáma (limfocitaszám) is alacsony maradhat, és továbbra is jelentkezhetnek a betegájékoztatóban ismertetett mellékhatások (lásd 2. pont és „Lehetséges mellékhatások” a 4. pontban).

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha úgy gondolja, hogy SM betegsége rosszabbodik a Zeposia-kezelés leállítását követően.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbiakban felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Gyakori:** 10 közül legfeljebb 1 beteget érinthet
 - lassú szívverés (alacsony szívfrekvencia);
 - húgyúti fertőzés;
 - vérnyomás-emelkedés.
- **Nem gyakori:** 100 közül legfeljebb 1 beteget érinthet
 - allergiás reakciók – a jelei közé tartozhat a bőrkiütés;
 - homályos látás (makulaödéma).
- **Ritka:** 1000 közül legfeljebb 1 beteget érinthet
 - progresszív multifokális leukoencefalopátiának (PML) nevezett agyi fertőzés (lásd 2. pont);
 - májkárosodás.

További mellékhatások

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Nagyon gyakori:** 10 közül több mint 1 beteget érinthet
 - az orr vagy az orrcimpák, az orrüreg, a száj, a torok vagy a gége vírusok okozta fertőzése;
 - alacsony limfocitaszám (egy fajta fehérvérsejt).
- **Gyakori:** 10 közül legfeljebb 1 beteget érinthet
 - torokgyulladás (faringitisz);
 - vírusos légúti fertőzés (tüdőfertőzés jelei);
 - övsömör (herpesz zoster-fertőzés);
 - ajakherpesz (herpesz simplex-fertőzés);
 - fejfájás;
 - vérnyomáscsökkenés;
 - különösen a boka és a láb duzzanata, folyadékvirosszatartás miatt (perifériás ödéma);
 - emelkedett májenzimszintek vagy bilirubinszint a vérvizsgálatok során (májproblémát jelez) vagy a bőr, a nyálkahártyák vagy a szem sárgás elszíneződése, hiperbilirubinémia vagy magas bilirubinszint a vérben (sárgaság);
 - tüdőbetegségek, amelyek légszomjat okozhatnak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Zeposia-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a csomagolás sérülését vagy olyan jeleket észlel, amelyek arra utalnak, hogy felbontották a csomagolást.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Zeposia?

- A készítmény hatóanyaga az ozanimod.
 - Zeposia 0,23 mg kemény kapszula
0,23 mg ozanimidot tartalmaz kemény kapszulánként (hidroklorid formájában).
 - Zeposia 0,46 mg kemény kapszula
0,46 mg ozanimidot tartalmaz kemény kapszulánként (hidroklorid formájában).
 - Zeposia 0,92 mg kemény kapszula
0,92 mg ozanimidot tartalmaz kemény kapszulánként (hidroklorid formájában).
- Egyéb összetevők:
 - *Kapszulatöltet:*
mikrokristályos cellulóz, vízmentes, kolloid szilícium-dioxid, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát.
 - *Kapszulahéj:*
 - Zeposia 0,23 mg kemény kapszula: zselatin, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172) és vörös vas-oxid (E172).
 - Zeposia 0,46 mg kemény kapszula: zselatin, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172) és vörös vas-oxid (E172).
 - Zeposia 0,92 mg kemény kapszula: zselatin, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172) és vörös vas-oxid (E172).
 - *Tinta:* fekete vas-oxid (E172), sellak (E904), propilén-glikol (E1520), tömény ammóniaoldat (E527), kálium-hidroxid (E525).

Milyen a Zeposia külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- Zeposia 0,23 mg kemény kapszula: A 14,3 mm-es kemény kapszula világosszürke, átlátszatlan felső és alsó résszel rendelkezik, fekete tintával rányomtatott „OZA” felirattal a felső részén és „0,23 mg” felirattal az alsó részén.
- Zeposia 0,46 mg kemény kapszula: A 14,3 mm-es kemény kapszula narancssárga átlátszatlan felső résszel és világosszürke átlátszatlan alsó résszel rendelkezik, fekete tintával rányomtatott „OZA” felirattal a felső részén és „0,46 mg” felirattal az alsó részén.
- Zeposia 0,92 mg kemény kapszula: A 14,3 mm-es kemény kapszula narancssárga átlátszatlan felső és alsó résszel rendelkezik, fekete tintával rányomtatott „OZA” felirattal a felső részén és „0,92 mg” felirattal az alsó részén.

Kiszerezések

- A „kezelési kezdőcsomag” tárcacsomagolásban, amely 7 darab kemény kapszulát tartalmaz: 4 db 0,23 mg-os kemény kapszulát és 3 db 0,46 mg-os kemény kapszulát.
- A „fenntartó kezelési csomag” 28 db 0,92 mg-os kemény kapszulát vagy 98 db 0,92 mg-os kemény kapszulát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

România

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerről részletes információ a külső csomagoláson található QR-kód okostelefonnal történő beolvasásával is elérhető. Ugyanezek az információk a következő webcímen érhetők el: www.zeposia-eu-pil.com.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) az ozanimodra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Tekintettel a szakirodalomban az immunrekonstitúciós gyulladásos szindrómára (IRIS-szindróma) vonatkozóan elérhető információkra és elfogadható hatásmechanizmusra, a farmakovigilancia-kockázatértékelési bizottság (PRAC) úgy véli, hogy az ozanimod és az IRIS közötti ok-okozati összefüggés legalább ésszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az ozanimodot tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az ozanimodra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy az ozanimodot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CHMP a forgalombahozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.