

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zeposia 0,23 mg hörð hylki
Zeposia 0,46 mg hörð hylki
Zeposia 0,92 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Zeposia 0,23 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur ozanimod hýdróklóríð sem jafngildir 0,23 mg af ozanimodi.

Zeposia 0,46 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur ozanimod hýdróklóríð sem jafngildir 0,46 mg af ozanimodi.

Zeposia 0,92 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur ozanimod hýdróklóríð sem jafngildir 0,92 mg af ozanimodi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki

Zeposia 0,23 mg hörð hylki

Ljósgrátt ógegnsætt hart hylki, 14,3 mm, með áprentuðu „OZA“ með svörtu bleki á lokinu og „0.23 mg“ á botninum.

Zeposia 0,46 mg hörð hylki

Hart hylki með ljósgráum ógegnsæjum botni og appelsínugulu ógegnsæju loki, 14,3 mm, með áprentuðu „OZA“ með svörtu bleki á lokinu og „0.46 mg“ á botninum.

Zeposia 0,92 mg hörð hylki

Appelsínugult ógegnsætt hart hylki, 14,3 mm, með áprentuðu „OZA“ með svörtu bleki á lokinu og „0.92 mg“ á botninum.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

MS-sjúkdómur

Zeposia er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með MS-sjúkdóm með köstum og bata þar á milli (relapsing remitting multiple sclerosis), þar sem virkur sjúkdómur er skilgreindur samkvæmt klínískum þáttum eða myndgreiningu.

Sáraristilbólga

Zeposia er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungsvirka eða mjög virka sáraristilbólgu sem hafa ófullnægjandi svörun, hafa misst svörun eða þöfdu ekki annaðhvort hefðbundna meðferð eða meðferð með lífeyfalyfi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð MS-sjúkdóms eða sáraristilbólgu.

Skammtar

Meðferðaráætlun fyrir skammtaaukningu ozanimods frá degi 1 til 7 er nauðsynleg og er sýnd í töflu 1 hér að neðan. Eftir 7 daga skammtaaukninguna er ráðlagður skammtur 0,92 mg af ozanimodi einu sinni á dag, sem byrjað er að gefa á degi 8.

Tafla 1: Meðferðaráætlun fyrir skammtaaukningu

Dagar 1-4	0,23 mg einu sinni á dag
Dagar 5-7	0,46 mg einu sinni á dag
Dagur 8 og áfram	0,92 mg einu sinni á dag

Meðferð hafin að nýju eftir að gert er hlé á meðferð

Mælt er með sömu meðferðaráætlun fyrir skammtaaukningu og lýst er í töflu 1 þegar gert er hlé á meðferð í:

- einn eða fleiri daga á fyrstu 14 dögum meðferðarinnar.
- fleiri en 7 samfellda daga á milli meðferðardaga 15 og 28.
- fleiri en 14 samfellda daga eftir meðferðardag 28.

Ef hlé á meðferð er styttra en að ofan greinir, skal halda meðferð áfram með því að gefa næsta skammt samkvæmt áætlun.

Sérstakir sjúklingahópar

Fullorðnir eldri en 55 ára og aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með MS-sjúkdóm með köstum og bata þar á milli > 55 ára og um sjúklinga með sáraristilbólgu ≥ 65 ára. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum eldri en 55 ára. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm eldri en 55 ára og hjá sjúklingum með sáraristilbólgu eldri en 65 ára vegna þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir og vegna hugsanlega aukinnar hættu á aukaverkunum hjá þessum hópi, einkum við langtíma meðferð (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Sjúklingum með langvinna vægt eða miðlungsmikið skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B) er ráðlagt að ljúka 7 daga meðferðaráætlun fyrir skammtaaukningu og að taka síðan 0,92 mg einu sinni annan hvern dag (sjá kafla 5.2).

Ozanimod var ekki metið hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi. Því má ekki meðhöndla sjúklinga með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) með ozanimodi (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Zeposia hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Hylkin má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Ónæmisbrestur með tilhneigingu til altækra tækifærissýkinga (sjá kafla 4.4).
- Sjúklingar sem hafa fengið hjartadrep, óstöðuga hjartaöng, heilablóðfall, skammvinna heilablóðþurrð (TIA), ómeðhöndlaða hjartabilun sem krafðist sjúkrahúsvistunar eða hjartabilun af NYHA (New York Heart Association) flokki III/IV á síðastliðnum 6 mánuðum.
- Sjúklingar með sögu um eða sem eru með annars stigs gáttasleglarof af gerð II, þriðja stigs gáttasleglarof eða heilkenni sjúks sínushnútar (sick sinus syndrome), nema sjúklingurinn sé með virkan gangráð.
- Alvarlegar virkar sýkingar, virkar langvinnar sýkingar svo sem lifrabólga og berklar (sjá kafla 4.4).
- Virkir illkynja sjúkdómar.
- Verulega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).
- Meðganga og konur sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.4 og 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hægsláttur

Upphaf meðferðar með ozanimodi

Áður en meðferð með ozanimodi er hafin skal taka hjartalínurit af öllum sjúklingum til að ákvarða hvort undirliggjandi hjartasjúkdómur sé til staðar. Hjá sjúklingum með ákveðna undirliggjandi sjúkdóma er mælt með eftirliti eftir fyrsta skammti (sjá hér að neðan).

Upphaf meðferðar með ozanimodi getur valdið skammvinnri lækkun á hjartsláttartíðni (sjá kafla 4.8 og 5.1), og því skal fylgja meðferðaráætlun fyrir skammtaaukningu við upphaf meðferðar til að ná viðhaldsskammtinum (0,92 mg) á degi 8 (sjá kafla 4.2).

Eftir upphafsskammtinn 0,23 mg af ozanimodi kom fram lækkun á hjartsláttartíðni á 4. klukkustund, mesta meðallækkunin var á 5. klukkustund og tíðnin var komin aftur í áttina að upphafsgildi á 6. klukkustund. Með áframhaldandi skammtahækkun kom ekki fram klínískt mikilvæg lækkun á hjartsláttartíðni. Hjartsláttartíðni undir 40 slögum á mínútu kom ekki fram. Ef nauðsyn krefur má snúa við lækkun á hjartsláttartíðni af völdum ozanimods með skömmtum af atrópíni eða ísóprenalíni í æð.

Gæta skal varúðar við upphaf meðferðar með ozanimodi hjá sjúklingum sem fá meðferð með betablokka eða kalsíumgangaloka (t.d. diltíazemi og verapamíli) vegna hugsanlegra viðbótaráhrifa á lækkun hjartsláttartíðni. Hefja má meðferð með betablokkum og kalsíumgangalokum hjá sjúklingum sem fá stöðuga skammta af ozanimodi.

Samhliða gjöf ozanimods hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með betablokkum og kalsíumgangalokum (sjá kafla 4.5).

Eftirlit með fyrsta skammti hjá sjúklingum með tiltekna undirliggjandi hjartasjúkdóma

Vegna hættu á skammvinnri lækkun á hjartsláttartíðni við upphaf meðferðar með ozanimodi er mælt með eftirliti í 6 klst. eftir fyrsta skammtinn með tilliti til einkenna um hægslátt með einkennum hjá sjúklingum með hjartsláttartíðni < 55 slög á mínútu í hvíld, annars stigs [Mobitz gerð I] gáttasleglarof eða sögu um hjartadrep eða hjartabilun (sjá kafla 4.3).

Fylgjast skal með sjúklingum með mælingu á púls og blóðþrýstingi á klukkustundarfresti í þessar 6 klst. Mælt er með því að taka hjartalínurit fyrir og eftir þetta 6 klst. tímabil.

Mælt er með áframhaldandi eftirliti hjá sjúklingum ef þeir eru, 6 klst. eftir skammt, með:

- hjartsláttartíðni sem er lægri en 45 slög á mínútu
- hjartsláttartíðni sem hefur lægsta gildið eftir gjöf á skammti, sem bendir til þess að hámarkslækkun á hjartsláttartíðni sé hugsanlega ekki enn komin fram
- vísbendingar eru um nýtt annars eða hærra stigs gáttasleglarof á hjartalínuriti sem tekið var 6 klst. eftir gjöf skammtsins
- QTc-bil ≥ 500 msek.

Í slíkum tilvikum skal hefja viðeigandi meðferð og halda eftirliti áfram þar til einkennin/greiningarnar hafa gengið til baka. Ef þörf er á lækni meðferð, skal halda eftirlitinu áfram yfir nótt og endurtaka 6 klst. eftirlitstímabil eftir annan skammtinn af ozanimodi.

Leita skal ráðgjafar hjá hjartalækni áður en meðferð með ozanimodi er hafin hjá eftirfarandi sjúklingum til að ákveða hvort öruggt sé að hefja meðferð með ozanimodi og til að skipuleggja viðeigandi eftirlitsáætlun

- saga um hjartastopp, heilaæðasjúkdóm, ómeðhöndlaðan háþrýsting eða alvarlegan ómeðhöndlaðan kæfisvefn, sögu um endurtekin yfirlið eða hægslátt með einkennum;
- undirliggjandi marktæk lenging á QT-bili (QTc lengra en 500 msek.) eða önnur áhætta fyrir lengingu á QT-bili og sjúklingar sem eru á öðrum lyfjum en betablokkum og kalsíumgangalokum sem geta aukið hægslátt;
- sjúklingar á lyfjum við hjartsláttartruflunum í flokki Ia (t.d. kínidíni, dísópyramíði) eða flokki III (t.d. amíóðaróni, sótalóli) sem hafa verið tengd tilvikum „torsades de pointes“ hjá sjúklingum með hægslátt hafa ekki verið rannsakaðir með tilliti til ozanimods.

Lifarskaði

Tilkynnt hefur verið um hækkun amínótransferasa, gamma-glútamýltransferasa (GGT) og gallrauða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ozanimodi (sjá kafla 4.8).

Klínískt marktækur lifarskaði hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ozanimodi eftir markaðssetningu lyfsins. Merki um lifarskaða, þ. á m. hækkun lifrarendíma í sermi og hækkun heildargallrauða, hafa komið fram strax tíu dögum eftir fyrsta skammt. Alvarlegur lifarskaði getur orsakað þörf fyrir lifrarígræðslu (sjá kafla 4.8).

Nýleg (þ.e.a.s. á síðustu 6 mánuðum) gildi transamínasa og gallrauða þurfa að liggja fyrir áður en meðferð með ozanimodi er hafin. Ef engin klínísk einkenni eru fyrir hendi, skal fylgjast með gildum lifrartransamínasa og gallrauða í meðferðarmánuðum 1, 3, 6, 9 og 12 og reglulega eftir það. Ef lifrartransamínasar hækka umfram 5-föld eðlileg efri mörk (ULN) skal hefja tíðara eftirlit, þ. á m. með gallrauða í sermi og alkalískum fosfatasa (ALP). Ef staðfest er að hækkun lifrartransamínasa er umfram 5-föld eðlileg efri mörk, eða a.m.k. 3-föld eðlileg efri mörk sem tengjast aukningu gallrauða í sermi sem er meiri en 2-föld eðlileg efri mörk, skal gera hlé á meðferð með ozanimodi og hefja hana aftur þegar gildi lifrartransamínasa eru orðin eðlileg á ný (þ. á m. ef önnur orsök starfstruflunar lifrar uppgötvast).

Hjá sjúklingum sem fá einkenni sem benda til vanstarfsemi lifrar, svo sem óútskýrða ógleði, uppköst, kviðverki, þreytu, lystarleysi, eða gulu og/eða dökkt þvag, þarf að mæla lifrarendím og hætta skal gjöf ozanimods ef verulegur lifarskaði er staðfestur. Endurupptaka meðferðar ræðst af því hvort önnur orsök lifarskaða hafi verið ákvörðuð og á ávinningi sjúklings af því að hefja meðferð á ný á móti hættunni á endurkomu skertrar lifrarstarfsemi.

Sjúklingar með undirliggjandi lifrarsjúkdóm geta verið í aukinni hættu á að fá hækkuð lifrarendím þegar þeir taka ozanimod (sjá kafla 4.2).

Ozanimod hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulegan undirliggjandi lifarskaða (Child-Pugh flokkur C) og ekki má nota það hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.3).

Ónæmisbælandi áhrif

Ozanimod hefur ónæmisbælandi áhrif sem valda því að sjúklingar eru móttækilegri fyrir sýkingum, þar með talið tækifærissýkingum, og geta aukið hættuna á illkynja sjúkdómum, þar með talið í húð. Læknar skulu fylgjast vel með sjúklingum, einkum þeim sem eru með samhliða sjúkdóma eða þekkta áhættuþætti, svo sem fyrri ónæmisbælandi meðferð. Ef grunur leikur á slíkri áhættu, skal læknirinn íhuga að stöðva meðferð í hverju tilviki fyrir sig (sjá kafla 4.3).

Sýkingar

Ozanimod veldur fækkun á útlægum eítílfrumum í blóði sem nemur að meðaltali um það bil 45% af upphafsgildum vegna afturkvæmrar uppsöfnunar eítílfrumna í eitlum. Ozanimod getur því aukið næmi fyrir sýkingum (sjá kafla 4.8).

Áður en meðferð með ozanimodi er hafin þarf nýleg (þ.e.a.s. innan síðastliðinna 6 mánaða eða eftir að fyrri meðferð við MS-sjúkdómi eða sáraristilbólgu hefur verið hætt) heildartalning blóðkorna, þ.m.t. eítílfrumnatalning, að liggja fyrir.

Einnig er mælt með reglulegri heildartalningu blóðkorna meðan á meðferð stendur. Staðfestur heildarfjöldi eítílfrumna $< 0,2 \times 10^9/l$ skal leiða til þess að hlé verði gert á meðferð með ozanimodi þangað til gildið nær $> 0,5 \times 10^9/l$, þá má íhuga að hefja aftur meðferð með ozanimodi.

Fresta skal upphafi meðferðar með ozanimodi hjá sjúklingum með virka sýkingu þangað til sýkingin hefur gengið til baka.

Leiðbeina skal sjúklingum um að láta lækninn tafarlaust vita ef þeir fá einkenni sýkingar. Nota skal skilvirkar greiningar- og meðferðaráætlanir hjá sjúklingum með einkenni um sýkingu meðan á meðferð stendur. Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu skal íhuga að gera hlé á meðferð með ozanimodi.

Þar sem brotthvarf ozanimods eftir að meðferð er hætt getur tekið allt að 3 mánuði, skal halda áfram eftirliti með sýkingum allt til enda tímabilsins.

Fyrri og samhliða æxlishefjandi meðferð, ónæmisbælandi meðferð án barkstera eða ónæmismótandi meðferð

Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi og sáraristilbólgu máttu sjúklingar sem fengu ozanimod ekki fá samhliða meðferð með æxlishefjandi lyfjum, ónæmisbælandi lyfjum sem ekki eru barksterar (t.d. azapíópríni og 6-merkaptópúríni við sáraristilbólgu), eða ónæmismótandi lyfjum sem notuð eru til meðferðar á MS-sjúkdómi og sáraristilbólgu. Gert er ráð fyrir að samhliða notkun ozanimods með einhverri af þessum meðferðum auki hættuna á ónæmisbælingu og hana skal forðast.

Í klínískum rannsóknum á sáraristilbólgu var samhliða meðferð með barksterum leyfð og virtist það ekki hafa áhrif á öryggi eða verkun ozanimods, þó eru langtímagögn um samhliða meðferð með ozanimodi og barksterum enn takmörkuð. Þegar skipt er úr ónæmisbælandi lyfjum yfir í ozanimod, þarf að íhuga helmingunartíma og verkunarhátt til að forðast samanlögð ónæmisáhrif en um leið lágmarka hættuna á endurvirkjun sjúkdómsins.

Almennt má hefja meðferð með ozanimodi strax eftir að meðferð með interferóni eða glatirameri er hætt.

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (progressive multifocal leukoencephalopathy)

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er tækifærisveirusýking í heila af völdum John Cunningham veirunnar (JCV) sem kemur venjulega fram hjá ónæmisbældum sjúklingum og getur leitt til dauða eða alvarlegrar fötlunar. Tilkynnt hefur verið um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum á meðferð með ozanimodi (sjá kafla 4.8). Sýking af völdum JCV sem veldur ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hefur verið tengd nokkrum áhættuþáttum (t.d. fjölmeðferð með ónæmisbælandi lyfjum, verulegri ónæmisbælingu hjá sjúklingum). Dæmigerð einkenni sem tengjast ágengri

fjölhreiðra innlyksuheilabólgu eru fjölbreytt, þau versna á nokkrum dögum eða vikum og fela í sér stigvaxandi veikleika á annarri hlið líkamans eða klaufsku í útlimum, sjóntruflanir og breytingar á hugsun, minni og áttun sem leiðir til ringlunar og persónuleikabreytinga.

Læknar þurfa að vera á varðbergi gagnvart klínískum einkennum eða niðurstöðum úr segulómun sem geta bent til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu. Niðurstöður úr segulómun geta sýnt fram á sjúkdóminn áður en klínísk einkenni koma fram. Ef grunur leikur á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, skal stöðva meðferð með ozanimodi þar til hún hefur verið útilokuð. Ef hún er staðfest, skal hætta meðferð með ozanimodi til frambúðar.

Tilkynnt hefur verið um ónæmisendurvirkjunarheilkenni hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm sem fengu meðferð með lyfi með mótandi áhrif á S1P-viðtaka sem þróðu með sér ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu og hættu í kjölfarið meðferð. Ónæmisendurvirkjunarheilkenni birtist sem klínísk versnun á ástandi sjúklings sem getur verið hröð, leitt til alvarlegra fylgikvilla sem tengjast taugum eða dauða og er oft tengt við einkennandi breytingar sem koma fram við segulómun. Tíminn þar til ónæmisendurvirkjunarheilkenni kom fram hjá sjúklingum með ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu var yfirleitt frá vikum til mánaða eftir að meðferð með lyfi með mótandi áhrif á S1P-viðtaka var hætt. Fylgjast skal með framgangi ónæmisendurvirkjunarheilkennis og veita viðeigandi meðferð við bólgunni sem því fylgir.

Bólusetningar

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi bólusetninga hjá sjúklingum sem taka ozanimod. Forðast skal notkun lifandi veiklaðra bóluefna meðan á meðferð með ozanimodi stendur og í 3 mánuði eftir að henni lýkur.

Ef þörf er á bólusetningu með lifandi veikluðu bóluefni, skal gefa hana að minnsta kosti 1 mánuði áður en meðferð með ozanimodi er hafin. Mælt er með því að sjúklingar sem ekki eru með staðfest ónæmi gegn hlaupabólu-ristilveiru fái bólusetningu gegn veirunni áður en meðferð með ozanimodi er hafin.

Æxli í húð

Helmingur þeirra æxla sem tilkynnt voru í 3. stigs samanburðarrannsóknunum á MS-sjúkdómi með ozanimodi voru illkynja æxli í húð, sem ekki voru sortuæxli, en algengustu æxlin í húð voru grunnfrumukrabbamein sem höfðu svipað nýgengishlutfall í samanlögðum ozanimod hóp (0,2%, 3 sjúklingar) og IFN β-1a hóp (0,1%, 1 sjúklingur).

Hjá sjúklingum sem fá meðferð við ozanimodi í klínískum samanburðarrannsóknunum á sáraristilbólgu fékk einn sjúklingur (0,2%) flöguþekjukrabbamein í húð á innleiðslutímabilinu (induction period) og einn sjúklingur (0,4%) fékk grunnfrumukrabbamein á viðhaldstímabilinu. Engin tilvik komu upp hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Þar sem mögulega er hættu á illkynja vexti í húð skal vara sjúklinga sem fá meðferð með ozanimodi við því að útsetja húðina fyrir sólarljósi án þess að verja húðina. Þessir sjúklingar eiga ekki að fá samhliða ljósameðferð með UV-B-geislum eða PUVA ljósa- og lyfjameðferð.

Sjónudepilsbjúgur

Sjónudepilsbjúgur með eða án áhrifa á sjón kom fram við notkun ozanimods (sjá kafla 4.8) hjá sjúklingum með undirliggjandi áhættuþætti eða aðra sjúkdóma samtímis.

Sjúklingar með sögu um æðahjúpsbólgu, sykursýki eða undirliggjandi/samverkandi sjónhimnusjúkdóm eru í aukinni hættu á að fá sjónudepilsbjúg (sjá kafla 4.8). Mælt er með því að sjúklingar með sykursýki, æðahjúpsbólgu eða sögu um sjónhimnusjúkdóm fái skoðun hjá augnlækni áður en meðferð með ozanimodi er hafin og eftirfylgni meðan á meðferðinni stendur.

Meta skal sjúklinga sem eru með sjónudepilsbjúg með áhrif á sjón og ef hann er staðfestur, skal hætta meðferð með ozanimodi. Taka þarf tillit til hugsanlegs ávinnings og áhættu fyrir hvern sjúkling fyrir sig þegar taka þarf ákvörðun um hvort hefja eigi meðferð með ozanimodi að nýju eftir að einkennin ganga til baka.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome)

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni er heilkenni sem einkennist af skyndilegum höfuðverk, ringlun, krömpum og blindu. Einkenni afturkræfs aftara heilakvillaheilkennis eru venjulega afturkræf en geta þróast yfir í blóðþurrðarslag eða heilablæðingu. Í klínískum samanburðarrannsóknum á MS-sjúkdómi með ozanimodi var greint frá einu tilviki af afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni hjá sjúklingi með Guillain-Barré heilkenni. Ef grunur leikur á afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni skal hætta meðferð með ozanimodi.

Áhrif á blóðþrýsting

Í klínískum samanburðarrannsóknum á MS-sjúkdómi og sáraristilbólgu var háþrýstingur oftast tilkynntur hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ozanimodi en hjá sjúklingum sem fengu meðferð með IFN β -1a í vöðva (MS-sjúkdómur) eða lyfleysu (sáraristilbólga) og hjá sjúklingum sem fengu samhliða meðferð með ozanimodi og serótónín endurupptökuhæmlum eða serótónín og noradrenalín endurupptökuhæmlum (sjá kafla 4.8). Hafa skal reglulegt eftirlit með blóðþrýstingi meðan á meðferð með ozanimodi stendur.

Áhrif á öndun

Ozanimod skal nota með varúð hjá sjúklingum með alvarlegan öndunarfærasjúkdóm, lungnatrefjun og langvinna lungnateppu.

Samhliða lyf

Ekki er mælt með samhliða gjöf mónóamínóxídasahemla eða CYP2C8 örva (rifampisíns) og ozanimods (sjá kafla 4.5).

Konur sem geta orðið þungaðar

Vegna áhættu fyrir fóstrið er ozanimod ekki ætlað til notkunar á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn. Áður en meðferð er hafin verður að upplýsa konur sem geta orðið þungaðar um áhættuna fyrir fóstrið, þungunarpróf verður að vera neikvætt og þær verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.3 og 4.6 og upplýsingar í gátlista fyrir heilbrigðisstarfsmenn).

Endurkoma sjúkdómsvirkni MS-sjúkdóms þegar meðferð með ozanimodi hefur verið hætt

Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um verulega versnun sjúkdóms, þar með talið afturkast sjúkdóms, eftir að meðferð með öðrum spingosín 1-fosfatviðtakamiðli (S1P) hefur verið hætt. Í framhaldsrannsókninni til langs tíma á ozanimodi var greint frá klínískum köstum hjá 3,3% sjúklinga eftir að meðferð með ozanimodi hafði verið að fullu hætt en engu þeirra fylgdi veruleg versnun sjúkdómsins eða veruleg aukning fótlnar. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til endurkomu sjúkdómsvirkni eftir að meðferð með ozanimodi hefur verið hætt og hefja viðeigandi meðferð eftir þörfum.

Mælt er með því að fylgjast með framgangi ónæmisendurvirkjunarheilkennis hjá sjúklingum eftir að meðferð með ozanimodi er hætt þegar ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er til staðar (sjá „Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga“ að ofan).

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Kalíuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Æxlishefjandi, ónæmismótandi eða ónæmisbælandi meðferðir án barkstera

Ekki skal gefa samhliða æxlishefjandi, ónæmismótandi eða ónæmisbælandi meðferðir án barkstera vegna hættu á samanlögðum áhrifum á ónæmiskerfið (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Bólusetningar

Hugsanlegt er að áhrif bólusetninga séu skert meðan á meðferð með ozanimodi stendur og í allt að 3 mánuði eftir að henni lýkur. Notkun lifandi veiklaðra bóluefna getur haft sýkingarhættu í för með sér og því skal forðast slíka bólusetningu meðan á meðferð með ozanimodi stendur og í allt að 3 mánuði eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.4).

Áhrif mónóamínóxídasahemla (MAO-hemla) á ozanimod

Hugsanlegar klínískar milliverkanir við MAO-hemla hafa ekki verið rannsakaðar. Hins vegar getur gjöf samtímis MAO-B hemlum dregið úr útsetningu fyrir helstu virku umbrotsefnunum og getur leitt til minni klínískrar svörunar. Ekki er mælt með samhliða gjöf MAO-hemla (t.d. selegilíns, fenelzíns) og ozanimods (sjá kafla 4.4).

Áhrif CYP2C8 örva á ozanimod

Samtímis gjöf á 600 mg af rifampisíni (öflugur örvi á CYP3A og P-gp og meðalöflugur örvi á CYP2C8) einu sinni á dag við jafnvægi og stökum 0,92 mg skammti af ozanimodi dró úr útsetningu (AUC) fyrir helstu virku umbrotsefnunum um u.þ.b. 60% með örvun á CYP2C8 sem getur leitt til minni klínískrar svörunar. Ekki er mælt með samtímisgjöf CYP2C8 örva (þ.e.a.s. rifampisíns) og ozanimods (sjá kafla 4.4).

Áhrif ozanimods á lyf sem hægja á hjartsláttartíðni eða leiðni á milli gátta og slegla (t.d. betablokka eða kalsíumgangaloka)

Hjá heilbrigðum þátttakendum leiddi stakur 0,23 mg skammtur af ozanimodi samhliða 80 mg af langverkandi própranolóli einu sinni á dag við jafnvægi eða 240 mg af diltiazemi einu sinni á dag við jafnvægi ekki til neinna klínískt mikilvægra breytinga á hjartsláttartíðni eða PR-bili samanborið við própranolól eða diltiazem eitt sér. Gæta skal varúðar þegar meðferð með ozanimodi er hafin hjá sjúklingum sem eru á meðferð með betablokka eða kalsíumgangaloka (sjá kafla 4.4). Ozanimod hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem eru á öðrum lyfjum sem hægja á hjartslætti eða lyfjum við hjartsláttaróreglu (sem hafa tengst tilvikum „torsades de pointes“ hjá sjúklingum með hæglátt).

Áhrif CYP2C8 hemla á ozanimod

Samhliða gjöf á 600 mg af gemfibrozili (öflugur hemill á CYP2C8) tvisvar á dag við jafnvægi og stökum 0,46 mg skammti af ozanimodi jók útsetningu (AUC) fyrir helstu virku umbrotsefnunum um u.þ.b. 47% til 69%. Gæta skal varúðar við samhliða notkun ozanimods og öflugra CYP2C8 hemla (t.d. gemfibrozils, clopidogrels).

Áhrif hemla á viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP) á ozanimod

Samhliða gjöf ozanimods og cíklósporíns, öflugs BCRP hemils, hafði engin áhrif á útsetningu fyrir ozanimodi og helstu virku umbrotsefnum þess (CC112273 og CC1084037).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar / Getnaðarvörn hjá konum

Zeposia er ekki ætlað konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.3). Því þarf neikvæð niðurstaða þungunarprófs að vera staðfest áður en meðferð með ozanimodi er hafin hjá konum sem geta orðið þungaðar og prófið endurtekið með viðeigandi millibili. Veita skal ráðgjöf um áhættuna fyrir fóstrið. Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ozanimodi stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

Sérstakar aðgerðir eru einnig tilgreindar í gátlistanum fyrir heilbrigðisstarfsmenn. Innleiða þarf þessar aðgerðir áður en ozanimodi er ávísað handa kvenkyns sjúklingum og meðan á meðferð stendur.

Þegar meðferð með ozanimodi er hætt vegna fyrirhugaðrar þungunar, skal hafa í huga að mögulegt er að sjúkdómurinn taki sig upp að nýju.

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ozanimods á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun, þ.m.t. fósturlát og afbrigðileika hjá fósturum, einkum æðamissmíð, albjúg og ranga staðsetningu eistna og hryggjarliða (sjá kafla 5.3). Þekkt er að spingosín 1-fosfat tekur þátt í æðamyndun meðan á fósturvísismyndun stendur (sjá kafla 5.3).

Þess vegna er Zeposia ekki ætlað til notkunar á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Hætta skal notkun Zeposia 3 mánuðum fyrir fyrirhugaða þungun (sjá kafla 4.4). Ef kona verður þunguð meðan á meðferð stendur verður að hætta meðferð með Zeposia. Veita skal læknisfræðilegar ráðleggingar varðandi hættuna á skaðlegum áhrifum á fóstrið í tengslum við meðferð og framkvæma skal ómskoðanir.

Brjóstagjöf

Ozanimod/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk hjá dýrum sem fá meðferð meðan á mjólkurgjöf stendur (sjá kafla 5.3). Konur sem fá ozanimod eiga ekki hafa barn á brjósti vegna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana ozanimods/umbrotsefna á brjóstmylkinga.

Frjósemi

Engar upplýsingar um frjósemi manna liggja fyrir. Engin skaðleg áhrif á frjósemi komu fram í dýrarannsóknum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zeposia hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um eru nefkoksþólga (12,3%), hækkun alanínamínótransferasa (ALAT) (5%) og hækkun gamma-glútamýltransferasa (GGT) (5,4%). Þegar meðferð með ozanimodi er hafin getur það leitt til skammvinnis hægsláttar sem gengur yfirleitt til baka í lok fyrstu vikunnar. Aðrar alvarlegar aukaverkanir eru meðal annars alvarlegar tækifærissýkingar

(tilkynnt hefur verið um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum á meðferð með ozanimodi), sjónudepilsbjúg (sjá kafla 4.4), háþrýsting og í mjög sjaldgæfum tilvikum um klínískt marktækan lifrarskaða (sjá kafla 4.4).

Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að meðferð var hætt tengdust hækkun lifrarensíma (1,1%) í klínísku rannsóknunum á MS-sjúkdómi. Hækkun lifrarensíma sem leiddi til þess að meðferð var hætt kom fyrir hjá 0,4% sjúklinga í klínísku samanburðarrannsóknunum á sáraristilbólgu. Almennt var öryggi lyfsins svipað hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm og sjúklingum með sáraristilbólgu.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ozanimodi í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi og sáraristilbólgu og eftir markaðssetningu, þ. á m. með aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu, eru taldar upp hér á eftir samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðniflokkun fyrir allar aukaverkanir. Innan hvers líffæraflokks og tíðniflokks eru aukaverkanirnar settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Tafla 2: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Nefkoksbólga
	Algengar	Kokbólga
		Veirusýking í öndunarferum*****
		Þvagfærasýking*****
		Ristill (herpes zoster)*****
		Áblástur (herpes simplex)*****
	Mjög sjaldgæfar	Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Eitilfrumnafæð*****
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi (þ.m.t. útbrot og ofsakláði*)
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur
Augu	Sjaldgæfar	Sjónudepilsbjúgur**
Hjarta	Algengar	Hægsláttur*.*.*.*.*
Æðar	Algengar	Háþrýstingur*†.*.*.*.*
		Réttstöðuprýstingsfall
Lifur og gall	Algengar	Aukinn alanín-amínótransferasi*****
		Aukinn gamma-glútamýltransferasi*****
		Aukinn gallrauði í blóði*****
	Mjög sjaldgæfar	Lifrarskaði*****
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Útvefjabjúgur
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Óeðlilegar niðurstöður prófs á lungnastarfsemi***.*.*.*.*

*Tilkynnt var um að minnsta kosti eina af þessum aukaverkunum sem alvarlega

† Felur í sér háþrýsting, frumkominn háþrýsting og hækkaðan blóðþrýsting (sjá kafla 4.4).

** fyrir sjúklinga með undirliggjandi þætti (sjá kafla 4.4)

*** þ.m.t. minnkuð lungnastarfsemi skv. prófi á lungnastarfsemi, óeðlilegar niðurstöður öndunarmælingar, minnkuð þvinguð öndunarrým (FVC), minnkuð flæðisgeta kolmónoxíðs, minnkað þvingað útöndunarrúmmál (FEV)

***** Aukaverkanir í tilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins

***** sjá Lýsing á völdum aukaverkunum

Lýsing á völdum aukaverknum

Hækkuð lifrarensím

Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi komu fram hækkanir á ALAT sem voru 5-föld efri mörk eðlilegra gilda (ULN) eða hærri hjá 1,6% sjúklinga sem fengu meðferð með 0,92 mg af ozanimodi og hjá 1,3% sjúklinga sem fengu IFN β -1a í vöðva. Hækkanir sem voru 3-föld efri mörk eðlilegra gilda eða hærri komu fram hjá 5,5% sjúklinga sem fengu ozanimod og 3,1% sjúklinga sem fengu IFN β -1a í vöðva. Miðgildi tímans fram að hækkun sem nam 3-földum efri mörkum eðlilegra gilda var 6 mánuðir. Meirihlutinn (79%) hélt áfram meðferð með ozanimodi með gildum sem lækkuðu aftur í < 3-föld efri mörk eðlilegra gilda innan u.þ.b. 2-4 vikna. Gjöf ozanimods var hætt ef staðfest hækkun var hærri en 5-föld efri mörk eðlilegra gilda. Í heildina var hlutfall sjúklinga sem þurftu að hætta meðferð vegna hækkana á lifrarensímum 1,1% hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm sem fengu 0,92 mg af ozanimodi og 0,8% hjá sjúklingum sem fengu IFN β -1a í vöðva.

Í klínískum rannsóknum á sáraristilbólgu urðu hækkanir á ALAT sem námu 5-földum efri mörkum eðlilegra gilda eða meira hjá 0,9% sjúklinga sem fengu meðferð með 0,92 mg af ozanimodi meðan á innleiðslutímabilinu stóð og hjá 0,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Á viðhaldstímabilinu urðu hækkanir hjá 0,9% sjúklinga sem fengu meðferð með 0,92 mg af ozanimodi en ekki hjá neinum þeirra sem fengu lyfleysu. Á innleiðslutímabilinu urðu hækkanir á ALAT sem námu 3-földum efri mörkum eðlilegra gilda eða meira hjá 2,6% sjúklinga með sáraristilbólgu sem fengu meðferð með 0,92 mg af ozanimodi og hjá 0,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Á viðhaldstímabilinu urðu hækkanir hjá 2,3% sjúklinga sem fengu meðferð með 0,92 mg af ozanimodi, en engum af þeim sem fengu lyfleysu. Í klínískum rannsóknum á sáraristilbólgu með og án samanburðar, hélt meirihluti (96%) sjúklinga með ALAT herra en 3-föld efri mörk eðlilegra gilda áfram á meðferð með ozanimodi og fóru gildin niður fyrir 3-föld efri mörk eðlilegra gilda innan um það bil 2 til 4 vikna.

Í heild var tíðni þess að meðferð væri hætt vegna hækkunar lifrarensíma 0,4% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 0,92 mg af ozanimodi og engir sjúklinganna sem fengu lyfleysu hættu á meðferð í klínísku samanburðarránnsóknunum á sáraristilbólgu.

Tilkynnt hefur verið um verulegan lifrarskaða eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.4).

Hægsláttur

Eftir 0,23 mg upphafsskammt af ozanimodi, kom mesta meðallækkun frá upphafsgildi á hjartsláttartíðni í sitjandi/liggjandi stöðu fram á 5. klukkustund á fyrsta degi (lækkun sem nam 1,2 slögum á mínútu í klínísku rannsóknnunum á MS-sjúkdómi og 0,7 slögum á mínútu í klínísku rannsóknnunum á sáraristilbólgu) og gekk til baka í áttina að upphafsgildi á 6. klukkustund. Með áframhaldandi stækkun skammta varð engin klínískt mikilvæg lækkun á hjartsláttartíðni.

Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi var greint frá hægslætti hjá 0,5% sjúklinga sem fengu meðferð með ozanimodi samanborið við 0% sjúklinga sem fengu meðferð með IFN β -1a í vöðva á upphafsdegi meðferðar (degi 1). Eftir dag 1 var tíðni hægsláttar 0,8% hjá sjúklingum sem fengu ozanimod samanborið við 0,7% sjúklinga sem fengu IFN β -1a í vöðva (sjá kafla 5.1). Sjúklingar sem fengu hægslátt voru almennt án einkenna. Hjartsláttartíðni lægri en 40 slög á mínútu sást ekki.

Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi var greint frá fyrsta stigs gáttasleglarofi hjá 0,6% (5/882) sjúklinga sem fengu ozanimod samanborið við 0,2% (2/885) sjúklinga sem fengu meðferð með IFN β -1a í vöðva. Af þeim tilvikum sem greint var frá við notkun ozanimods var greint frá 0,2% á degi 1 og 0,3% eftir dag 1.

Í klínísku rannsóknnunum á sáraristilbólgu var greint frá hægslætti á upphafsdegi meðferðar (degi 1) hjá 0,2% sjúklinga sem fengu meðferð með ozanimodi en ekki hjá neinum af þeim sem fengu lyfleysu meðan á innleiðslutímabilinu stóð. Eftir dag 1 var greint frá hægslætti hjá 0,2% sjúklinga sem fengu meðferð með ozanimodi. Á viðhaldstímabilinu var ekki greint frá hægslætti.

Hækkaður blóðþrýstingur

Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi var meðalhækkun á slagbilsþrýstingi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ozanimodi u.þ.b. 1-2 mm Hg hærri en af IFN β -1a í vöðva, og á hlébilsþrýstingi um það bil 1 mm Hg hærri en af IFN β -1a í vöðva. Hækkunin á slagbilsþrýstingi greindist fyrst um það bil 3 mánuðum eftir að meðferð hófst og hélst stöðug á meðan á meðferð stóð.

Aukaverkanir tengdar háþrýstingi (háþrýstingur, frumkominn háþrýstingur og hækkaður blóðþrýstingur) voru tilkynntar sem aukaverkun hjá 4,5% sjúklinga sem fengu meðferð með 0,92 mg af ozanimodi og hjá 2,3% sjúklinga sem fengu meðferð með IFN β -1a í vöðva.

Í klínískum rannsóknum á sáraristilbólgu, meðan á innleiðslutímabilinu stóð, var meðalaukning á slagbilsþrýstingi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ozanimodi 1,4 mm Hg hærri (3,7 mm Hg samanborið við 2,3 mm Hg) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og á hlébilsþrýstingi 1,7 mm Hg hærri en af lyfleysu (2,3 mm Hg samanborið við 0,6 mm Hg). Meðan á viðhaldstímabilinu stóð var meðalaukning á slagbilsþrýstingi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ozanimodi 3,6 mm Hg hærri (5,1 mm Hg samanborið við 1,5 mm Hg) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og á hlébilsþrýstingi 1,4 mm Hg hærri en af lyfleysu (2,2 mm Hg samanborið við 0,8 mm Hg).

Greint var frá háþrýstingi sem aukaverkun hjá 1,2% sjúklinga sem fengu meðferð með 0,92 mg af ozanimodi en ekki hjá neinum af þeim sem fengu lyfleysu, á innleiðslutímabilinu. Á viðhaldstímabilinu var greint frá háþrýstingi hjá 2,2% sjúklinga í hvorum meðferðararmi. Greint var frá bráðum háþrýstingi (hypertensive crisis) hjá tveimur sjúklingum sem fengu ozanimod, sem náðu sér án þess að hlé væri gert á meðferð og einum sjúklingi sem fékk lyfleysu.

Fækkun eitilfrumna í blóði

Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi reyndist eitilfrumnafjöldi vera minni en $0,2 \times 10^9/l$ hjá 3,3% sjúklinga og í klínískum samanburðarrannsóknum á sáraristilbólgu hjá 3% sjúklinga, en almennt hækkuðu gildin í meira en $0,2 \times 10^9/l$ þegar þeir héldu áfram meðferð með ozanimodi.

Sýkingar

Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi var heildarhlutfall sýkinga (35%) við notkun ozanimods 0,92 mg svipað og við notkun IFN β -1a í vöðva. Heildarhlutfall alvarlegra sýkinga var svipað á milli ozanimods (1%) og IFN β -1a í vöðva (0,8%) í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi.

Í klínískum rannsóknum á sáraristilbólgu var heildartíðni sýkinga og tíðni alvarlegra sýkinga, á innleiðslutímabilinu, hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ozanimodi eða lyfleysu svipuð (9,9% samanborið við 10,7% og 0,8% samanborið við 0,4%, talið upp í sömu röð). Meðan á viðhaldstímabilinu stóð var heildartíðni sýkinga hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ozanimodi hærri en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (23% samanborið við 12%) og tíðni alvarlegra sýkinga var svipuð (0,9% samanborið við 1,8%).

Ozanimod jók hættuna á herpessýkingum, sýkingum í efri hluta öndunarvegna og þvagfærasýkingum.

Herpessýkingar

Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi var tilkynnt um ristil (herpes zoster) sem aukaverkun hjá 0,6% sjúklinga sem fengu meðferð með 0,92 mg af ozanimodi og 0,2% sjúklinga sem fengu IFN β -1a í vöðva.

Í klínískum rannsóknum á sáraristilbólgu var greint frá ristli á innleiðslutímabilinu hjá 0,4% sjúklinga sem fengu 0,92 mg af ozanimodi en ekki hjá neinum sjúklinganna sem fengu lyfleysu. Á viðhaldstímabilinu var greint frá ristli hjá 2,2% sjúklinga sem fengu 0,92 mg af ozanimodi og hjá 0,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Engar sýkinganna voru alvarlegar eða dreifðar.

Öndunarfæri

Minniháttar skammtaháð minnkun á þvinguðu útöndunarrúmmáli á 1 sekúndu (forced expiratory volume [FEV1]) og þvingaðri öndunarrýmd (forced vital capacity [FVC]) kom fram við meðferð með ozanimodi. Eftir 3 mánuði og 12 mánuði á meðferð í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi voru miðgildi breytinga frá upphafsgildum FEV1 (FVC) í hópnum sem fékk 0,92 mg af ozanimodi -0,07 l

og 0,1 l (-0,05 l og -0,065 l), talið upp í sömu röð, með minni breytingum frá upphafsgildum hjá IFN β -1a hópnun (FEV1: -0,01 l og 0,04 l, FVC: 0,00 l og 0,02 l).

Svipað og í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi kom fram lítilleg meðallækkun gilda á prófum á lungnastarfsemi m.t.t. ozanimods samanborið við lyfleysu (FEV1 og FVC) meðan á innleiðslutímabili klínísku rannsóknanna á sáraristilbólgu stóð. Lækkunin jókst ekki á viðhaldstímabilinu við lengri meðferð með ozanimodi og þessar litlu breytingar á prófum á lungnastarfsemi gengu til baka hjá sjúklingum sem var slembiraðað aftur á lyfleysu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Eftir ofskömmtnun ozanimods skal hafa eftirlit með sjúklingum m.t.t. einkenna um hæglátt, sem getur falið í sér næturlangt eftirlit. Reglubundnar mælingar á hjartsláttartíðni og blóðþrýstingi eru nauðsynlegar sem og taka hjartalínurits (sjá kafla 4.4 og 5.1). Snúa má við lækkun á hjartsláttartíðni af völdum ozanimods með atrópíni eða ísóprenalíni til inndælingar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, Lyf með mótandi áhrif á S1P-viðtaka, ATC-flokkur: L04AE02.

Verkunarháttur

Ozanimod er öflugur spingosín 1-fosfatviðtakamiðill (S1P), sem binst með mikilli sækni við spingosín 1-fosfatviðtaka 1 og 5. Ozanimod hefur litla eða enga verkun á S1P₂, S1P₃, og S1P₄. *In vitro* sýndu ozanimod og helstu virku umbrotsefni þess svipaða virkni og sértækni fyrir S1P₁ og S1P₅. Ekki er vitað hver verkunarháttur ozanimods er til að ná meðferðaráhrifum í MS-sjúkdómi og sáraristilbólgu en hugsanlegt er að það dragi úr flæði eitilfrumna inn í miðtaugakerfið og garnirnar.

Ozanimod-örvuð fækkun eitilfrumna í útæðablóðrás hefur mismunandi áhrif á undirhópa hvíttra blóðkorna, með meiri fækkun frumna sem taka þátt í aðlöguðu ónæmissvöruninni. Ozanimod hefur lítil áhrif á frumur sem eiga þátt í ósértækri ónæmissvörun og taka þátt í ónæmisefirliti.

Umbrot ozanimods hjá mönnum eru mikil og það myndar fjölda virkra umbrotsefna í blóðrásinni, þ.m.t. tvö aðalumbrotsefni (sjá kafla 5.2). Hjá mönnum standa ozanimod (6%) og aðalumbrotsefnin tvö CC112273 (73%) og CC1084037 (15%) fyrir u.þ.b. 94% af heildarútsetningu fyrir virkum efnum í blóðrásinni (sjá kafla 5.2).

Lyfhrif

Fækkun eitilfrumna í útæðablóði

Í klínískum rannsóknum á MS-sjúkdómi með virkum samanburði og á sáraristilbólgu með samanburði við lyfleysu lækkaði meðalfjöldi eitilfrumna niður í u.þ.b. 45% af upphafsgildi eftir 3 mánuði (átætlaður meðalfjöldi eitilfrumna í blóði var $0,8 \times 10^9/l$) og hélst stöðugur meðan á meðferð með ozanimodi stóð. Eftir að meðferð með 0,92 mg af ozanimodi var hætt, var miðgildi tímans þar til fjöldi eitilfrumna í útæðablóði var aftur á eðlilegu bili um það bil 30 dagar, og um það bil 80% til 90% sjúklinga náðu eðlilegum fjölda innan 3 mánaða (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Lækkun kalprótektíngildis í saur

Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu leiddi meðferð með ozanimodi til lækkunar á bólguvísinum kalprótektíni í saur á innleiðslutímabilinu, sem síðan hélst út allt viðhaldstímabilið.

Hjartsláttartíðni og taktur

Ozanimod getur valdið skammvinnri lækkun á hjartsláttartíðni við upphaf skömmtnar (sjá kafla 4.4 og 4.8). Þessi neikvæðu áhrif á hjartsláttartíðni, sem eru tengd verkunarhætti við virkjun GIRK-kalíumganga (G-protein-coupled inwardly rectifying potassium channels) með örvun á $S1P_1$ -viðtaka fyrir tilstilli ozanimods og virkra umbrotsefna þess sem leiðir til ofurskautunar frumna og minnkað næmis með hámarksáhrifum á hjartsláttartíðni, koma fram innan 5 klukkustunda eftir skammt. Vegna mótverkunar þess á $S1P_1$ viðtaka gerir meðferðaráætlun fyrir skammtaaukningu með gjöf á 0,23 mg af ozanimodi og síðan 0,46 mg og 0,92 mg GIRK-göng smám saman ónæm þar til viðhaldsskammti er náð. Eftir skammtaaukningartímabilið snýr hjartsláttartíðnin aftur að upphafsgildi með áframhaldandi gjöf ozanimods.

Hugsanleg lenging á QT-bili

Í slembiráðaðri, jákvæðri, ítarlegri samanburðarrannsókn með lyfleysu á QT-bili þar sem notuð var 14 daga meðferðaráætlun fyrir skammtaaukningu með gjöf á 0,23 mg á dag í 4 daga, 0,46 mg á dag í 3 daga, 0,92 mg á dag í 3 daga og 1,84 mg á dag í 4 daga hjá heilbrigðum þátttakendum, sáust engar vísbendingar um lengingu QTc eins og sýnt var fram á með efri mörkum 95% einhliða öryggisbilsins (CI) sem voru undir 10 ms. Greining á QTc m.t.t. þéttni ozanimods og helstu virku umbrotsefnanna CC112273 og CC1084037, þar sem notuð voru gögn úr annarri 1. stigs rannsókn, sýndi efri mörk 95% CI fyrir líkan af afleiddu QTc (leiðrétt fyrir lyfleysu og grunngildi) sem voru undir 10 ms við hámarksþéttni sem náðist með skömmtum af ozanimodi $\geq 0,92$ mg einu sinni á dag.

Verkun og öryggi

MS-sjúkdómur

Ozanimod var metið í tveimur 3. stigs slembiröðuðum, tvíblindum rannsóknum með tvílyfleysu (double-dummy), samhliða hópum og virkum samanburði sem voru með sambærilega hönnun og endapunkta, hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með köstum og bata þar á milli. Rannsókn 1 - SUNBEAM, var eins árs rannsókn þar sem sjúklingar fengu meðferð fram yfir mánuð 12 þar til síðasti skráði sjúklingurinn lauk rannsókninni. Rannsókn 2 - RADIANCE var 2 ára rannsókn.

Skammturinn af ozanimodi var 0,92 mg og 0,46 mg til inntöku einu sinni á dag, með upphafsskammti sem nam 0,23 mg á dögum 1-4, skammturinn var aukinn í 0,46 mg á dögum 5-7 og að lokum var úthlutaður skammtur gefinn frá og með degi 8. Skammturinn af IFN β -1a, virka samanburðarlyfinu, var 30 míkrogrömm gefinn í vöðva einu sinni í viku.

Báðar rannsóknirnar tóku til sjúklinga með virkan sjúkdóm sem skilgreindur var sem a.m.k. eitt kast síðastliðið ár eða eitt kast síðastliðin tvö ár með vísbendingu um meinsemd sem hleður upp gadólíníum (GdE) á síðastliðnu ári og voru með stig á EDSS-kvarðanum (Expanded Disability Status Score) á bilinu 0 til 5,0.

Taugafræðilegt mat var framkvæmt í upphafi, á þriggja mánaða fresti og þegar grunur lék á kasti. Segulómun var framkvæmd í upphafi (rannsóknir 1 og 2), eftir 6 mánuði (SUNBEAM), 1 ár (rannsóknir 1 og 2) og 2 ár (RADIANCE).

Aðalniðurstaðan bæði úr SUNBEAM og RADIANCE var tíðni kasta á ársgrundvelli á meðferðartímabilinu (að lágmarki 12 mánuðir) fyrir SUNBEAM og 24 mánuðir fyrir RADIANCE. Helstu aukaniðurstöðurnar voru 1) fjöldi nýrra eða stækkandi segulskærra T2 meinsemda samkvæmt segulómun á 12 og 24 mánaða tímabili; 2) fjöldi T1 meinsemda sem hlaða upp gadólíníum samkvæmt segulómun eftir 12 og 24 mánuði; og 3) tíminn fram að staðfestum framgangi fötlunar, skilgreindur sem a.m.k. eins stigs hækkun frá upphafsgildi á EDSS-kvarðanum sem var viðvarandi í 12 vikur. Staðfest framvinda fötlunar var metin framvirk í heildargreiningu á rannsóknum 1 og 2.

Í SUNBEAM var 1.346 sjúklingum slembiraðað til að fá ozanimod 0,92 mg (n=447), ozanimod 0,46 mg (n=451) eða IFN β-1a í vöðva (n=448); 94% af sjúklingunum sem fengu 0,92 mg af ozanimodi, 94% af sjúklingunum sem fengu 0,46 mg af ozanimodi og 92% af sjúklingunum sem fengu IFN β-1a í vöðva luku rannsókninni. Í RADIANCE var 1.313 sjúklingum slembiraðað til að fá ozanimod 0,92 mg (n=433), ozanimod 0,46 mg (n= 439) eða IFN β-1a í vöðva (n=441); 90% af sjúklingunum sem fengu 0,92 mg af ozanimodi, 85% af sjúklingunum sem fengu 0,46 mg af ozanimodi og 85% af sjúklingunum sem fengu IFN β-1a í vöðva luku rannsókninni. Meðalaldur sjúklinga sem skráðir voru í þessar 2 rannsóknir var 35,5 ár (á bilinu 18-55), 67% voru konur, meðaltími frá því að einkenni MS-sjúkdóms komu fram var 6,7 ár. Miðgildi EDSS-stigs við grunnlínu var 2,5; u.þ.b. þriðjungur sjúklinganna hafði fengið sjúkdómstemprandi lyfjameðferð (disease modifying therapy), einkum interferón eða glatiramer asetat. Í upphafi var meðalfjöldi kasta á síðastliðnu ári 1,3 og 45% sjúklinga voru með eina eða fleiri T1 meinsemdir sem hlaða upp gadólíníum (meðaltal 1,7).

Niðurstöðurnar úr SUNBEAM og RADIANCE eru sýndar í töflu 3. Sýnt hefur verið fram á verkun fyrir 0,92 mg af ozanimodi með skammtaáhrifum sem komu fram fyrir endapunkta rannsóknarinnar sem sýndir eru í töflu 3. Sýnt var fram á að verkun fyrir 0,46 mg var ekki eins öflug, þar sem þessi skammtur sýndi ekki fram á marktæk áhrif á aðalendapunktinn í RADIANCE þegar ákjósanleg stefna fyrir neikvætt tvíkostalíkan var íhuguð.

Tafla 3: Helstu klínískir- og segulómunarendapunktur hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með köstum úr rannsókn 1 - SUNBEAM og rannsókn 2 - RADIANCE

Endapunktur	SUNBEAM (≥ 1 ár)*		RADIANCE (2 ár)	
	Ozanimod 0,92 mg (n=447) %	IFN β-1a í vöðva 30 míkrogrömm (n=448) %	Ozanimod 0,92 mg (n=433) %	IFN β-1a í vöðva 30 míkrogrömm (n=441) %
Klínískir endapunktur				
Árleg kastatíðni (aðalendapunktur) Hlutfallsleg fækkun	0,181	0,350	0,172	0,276
	48% (p<0,0001)		38% (p<0,0001)	
Hlutfall án kasta**	78% (p=0,0002) ¹	66%	76% (p=0,0012) ¹	64%
Hlutfall með 3 mánaða staðfesta framvindu fötlunar† ² Áhættuhlutfall (95% CI)	7,6% ozanimod samanborið við 7,8% IFN β-1a í vöðva 0,95 (0,679; 1,330)			
Hlutfall með 6 mánaða staðfesta framvindu fötlunar† ^{2#} Áhættuhlutfall (95% CI)	5,8% ozanimod samanborið við 4,0% IFN β-1a í vöðva 1,413 (0,922; 2,165)			
Segulómunarendapunktur				
Meðalfjöldi nýrra eða stækkandi segulskærra T2 meinsemda í hverri segulómun ³ Hlutfallsleg fækkun	1,465	2,836	1,835	3,183
	48% (p<0,0001)		42% (p<0,0001)	
Meðalfjöldi T1 meinsemda sem hlaða upp gadólíníum ⁴ Hlutfallsleg fækkun	0,160	0,433	0,176	0,373
	63% (p<0,0001)		53% (p=0,0006)	

* Meðaltími var 13,6 mánuðir

** Nafngildi p-gildis fyrir endapunkta er ekki tekið með í stigskiptu prófunina og er ekki leiðrétt fyrir margfeldi

† Framvinna fötlunar er skilgreind sem eins stigs aukning á EDSS-kvarðanum sem staðfest er 3 mánuðum eða 6 mánuðum síðar

Í post-hoc greiningu á 6 mánaða staðfestri framvindu fötlunar sem innihélt gögn úr opinni framhaldsrannsókn (rannsókn 3) reyndist áhættuhlutfall (95% CI) vera 1,040 (0,730; 1,482).

¹ Log rank próf

² Framvirk heildargreining á rannsóknum 1 og 2

³ Á 12 mánuðum fyrir rannsókn 1 og á 24 mánuðum fyrir rannsókn 2

⁴ Eftir 12 mánuði fyrir rannsókn 1 og 24 mánuði fyrir rannsókn 2

Í SUNBEAM og RADIANCE leiddi meðferð með 0,92 mg af ozanimodi til lækkunar á hlutfallslegri meðalbreytingu frá upphafi hvað varðar staðlað rúmmál heila samanborið við IFN beta-1a í vöðva (-0,41% samanborið við -0,61%, og -0,71% samanborið við -0,94%, talið í sömu röð, nafngildi p-gildis < 0,0001 fyrir báðar rannsóknirnar).

Rannsóknirnar tóku til sjúklinga með virkan sjúkdóm sem höfðu eða höfðu ekki áður fengið sjúkdómstemprandi lyfjameðferð, þar sem sjúkdómurinn var skilgreindur samkvæmt klínískum þáttum eða myndgreiningu. Post-hoc greiningar á sjúklingahópum með mismunandi sjúkdómsvirkni í upphafi rannsóknarinnar, þar með talið virkan og mjög virkan sjúkdóm, sýndu að verkun ozanimods á klíníska endapunkta og myndgreiningarendapunkta var í samræmi við heildarþýðið.

Langtímagögn

Sjúklingar með MS-sjúkdóm með köstum og bata þar á milli sem luku SUNBEAM, RADIANCE, 2. stigs framhaldsrannsóknunum eða 1. stigs rannsóknunum á lyfjahvörfum/lyfhrifum gátu tekið þátt í opinni framhaldsrannsókn (rannsókn 3 - DAYBREAK) og fengið 0,92 mg af ozanimodi einu sinni á dag, svo leggja mætti mat á öryggi og verkun ozanimods til langs tíma. Alls fengu 2.494 sjúklingar meðferð í DAYBREAK með 0,92 mg af ozanimodi einu sinni á dag (736 sjúklingar skiptu úr 30 míkrogrömmum af interferon beta-1a IM einu sinni í viku, 877 skiptu úr 0,46 mg af ozanimodi einu sinni á dag og 881 fékk áfram 0,92 mg af ozanimodi einu sinni á dag) og var miðgildi meðferðarlengdar 68 mánuðir og mesta lengd meðferðar 81 mánuður. Tíðni kasta á ársgrundvelli hjá öllum sjúklingum á meðferðartímabilinu var 0,098 (95% CI: 0,082; 0,117) og 69,1% sjúklinga fékk engin köst. Hjá sjúklingum sem fengu áfram 0,92 mg af ozanimodi þegar þeir hófu þátttöku í DAYBREAK var tíðni kasta á ársgrundvelli 0,090 (95% CI: 0,073; 0,111). Alls voru 379 (15,2%) sjúklingar með 6 mánaða staðfesta framvindu fötlunar í rannsókninni.

Sáraristilbólga

Verkun og öryggi ozanimods voru metin í tveimur fjölsetra, slembiröðuðum, tvíblindum, klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu [TRUENORTH-I (innleiðslutímabil) og TRUENORTH-M (viðhaldstímabil)] hjá fullorðnum sjúklingum, yngri en 75 ára, með miðlungsvirka eða mjög virka sáraristilbólgu. TRUENORTH-I tók til sjúklinga sem var slembiraðað 2:1 á 0,92 mg af ozanimodi eða lyfleysu. Eftir 10 vikna innleiðslutímabilið (TRUENORTH-I) kom 42 vikna, slembiraðað tímabil þar sem meðferð var tekin út eða henni haldið áfram (TRUENORTH-M), alls 52 vikur af meðferð. Ozanimod var gefið sem einlyfjameðferð (þ.e. án samhliða notkunar lífefnalyfja og ónæmisbælandi lyfja sem ekki eru barksterar) við sáraristilbólgu. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með sáraristilbólgu ≥ 65 ára.

Rannsóknin tók til sjúklinga með miðlungsvirka til mjög virkrar sáraristilbólgu, skilgreindrar í upphafi (vika 0) á Mayo-stigi 6 til 12, þ.m.t. Mayo-undirstig ≥ 2 fyrir ristilspeglun.

TRUENORTH-I (rannsókn á innleiðslutímabilinu)

Í TRUENORTH-I var sjúklingum slembiraðað til að fá annaðhvort 0,92 mg af ozanimodi til inntöku einu sinni á dag (n=429) eða lyfleysu (n=216), en byrjað var á að auka skammtinn smám saman (sjá kafla 4.2). Sjúklingar fengu samhliða amínosalísýlöt (t.d. mesalazín 71%; súlfasalazín 13%) og/eða barkstera til inntöku (33%) í stöðugum skammti fyrir innleiðslutímabilið og meðan á því stóð.

Af sjúklingunum voru 30% sem höfðu ófullnægjandi svörun, höfðu misst svörun eða þöldu ekki TNF-hemla (hemla æxlisdrepsþáttar). Af þessum sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð með lífefnalyfjum, fengu 63% að minnsta kosti tvö eða fleiri lífefnalyf, þ.m.t. TNF-hemla; 36% sýndu aldrei svörun við a.m.k. einum TNF-hemli; 65% misstu svörun við TNF-hemli, 47% fengu integrin viðtakablokka (t.d. vedólizúmab). Af sjúklingunum voru 41% sem sýndu ekki svörun og/eða þöldu ekki ónæmismótandi lyf. Í upphafi var miðgildi Mayo-stiga 9 hjá sjúklingunum og voru 65% sjúklinga á stigi 9 eða lægra stigi og 35% á hærra stigi en 9.

Aðalendapunkturinn var klínískt sjúkdómshlé í 10. viku og lykilaukaendapunktarnir í 10. viku voru klínísk svörun, bati samkvæmt ristilspeglun og gróandi í slímhúð.

Marktækt stærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með ozanimodi höfðu náð klínísku sjúkdómshléi, klínískri svörun, bata samkvæmt ristilspeglun og gróanda í slímhúð samanborið við þá sem fengu lyfleysu í 10. viku eins og kemur fram í töflu 4.

Tafla 4: Hlutfall sjúklinga sem náðu endapunktum verkunar á innleiðslutímabilinu í TRUENORTH-I (í 10. viku)

	Ozanimod 0,92 mg (N=429)		Lyfleysa (N=216)		Meðferðar- munur % ^a (95% CI)
	n	%	n	%	
Klínískt sjúkdómshlé^b	79	18%	13	6%	12% (7,5; 17,2)^f
Án fyrri útsetningar fyrir TNF-hemli	66/299	22%	10/151	7%	
Fyrri útsetning fyrir TNF-hemli	13/130	10%	3/65	5%	
Klínísk svörun^c	205	48%	56	26%	22% (14,4; 29,3)^f
Án fyrri útsetningar fyrir TNF-hemli	157/299	53%	44/151	29%	
Fyrri útsetning fyrir TNF-hemli	48/130	37%	12/65	19%	
Bati skv. ristilspeglun^d	117	27%	25	12%	16% (9,7; 21,7)^f
Án fyrri útsetningar fyrir TNF-hemli	97/299	32%	18/151	12%	
Fyrri útsetning fyrir TNF-hemli	20/130	15%	7/65	11%	
Gróandi í slímhúð^e	54	13%	8	4%	9% (4,9; 12,9)^g
Án fyrri útsetningar fyrir TNF-hemli	47/299	16%	6/151	4%	
Fyrri útsetning fyrir TNF-hemli	7/130	5%	2/65	3%	

CI = öryggisbil (confidence interval); TNF = æxlisdrepsþáttur (tumor necrosis factor).

^a Meðferðarmunur (aðlagður að lagskiptingarþáttum fyrri útsetningar fyrir TNF-hemli og notkunar barkstera í upphafi).

^b Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem: RBS (undirstig blæðingar frá endaparmi) = 0, SFS (undirstig tíðni hægðalosunar) ≤ 1 (og lækkun um ≥ 1 stig frá upphafsstigi SFS), og undirstig ristilspeglunar ≤ 1 án molnanleika.

^c Klínísk svörun er skilgreind sem lækkun frá upphafi á 9-stiga Mayo-stigun ≥ 2 stig og ≥ 35%, og lækkun frá upphafi á RBS ≥ 1 eða heildargildi RBS sem nemur ≤ 1 stig.

^d Bati samkvæmt ristilspeglun er skilgreindur sem Mayo ristilspeglunarstig ≤ 1 stig án molnanleika.

^e Gróandi í slímhúð samkvæmt ristilspeglun með vefjafræðilegu sjúkdómshléi er skilgreindur sem bæði Mayo ristilspeglunargildi ≤ 1 stig án molnanleika og vefjafræðilegt sjúkdómshlé (Geboes stig < 2,0 sem merkir engir daufkyrningar í kirtilholum í þekjuvef eða sérþynnu slímhúðar, engin aukning á rauðkyrningum og engin eyðilegging á kirtilholum, hvorki fleiður né sár eða bólguvefur).

^f p < 0,0001.

^g p < 0,001.

Undirstig fyrir blæðingu frá endaparmi (RBS) og tíðni hægðalosunar (SFS)

Undirstigin minnkun blæðingar frá endaparmi og tíðni hægðalosunar voru skoðuð strax í 2. viku (þ.e. 1 viku eftir að 7 daga tímabilinu þar sem skammtur var aukinn smám saman, lauk) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ozanimodi. Tölulega marktækt stærra hlutfall þátttakenda náði sjúkdómshléi m.t.t. einkenna (symptomatic remission), skilgreint sem RBS=0 og SFS ≤ 1 og lækkun frá upphafsgildi ≥ 1, á meðferð með 0,92 mg af ozanimodi en á lyfleysu í 5. viku (27% samanborið við 15%) og í 10. viku innleiðingartímabilsins (37,5% samanborið við 18,5%).

Sjúklingar sem höfðu lækkað SFS og/eða RBS frá upphafsgildi, um að minnsta kosti 1 stig, en náðu ekki klínískri svörun eða klínísku sjúkdómshléi í 10. viku TRUENORTH-I, höfðu aukna tíðni sjúkdómshlés m.t.t. einkenna eftir 5 vikur til viðbótar af meðferð með ozanimodi, 21% (26/126). Tíðni sjúkdómshlés m.t.t. einkenna hjá þessum sjúklingum hélt áfram að aukast í 46 vikur af meðferð til viðbótar, 50% (41/82).

TRUENORTH-M (rannsókn á viðhaldstímabilinu)

Til þess að vera slembiraðað á meðferð á viðhaldstímabilinu (TRUENORTH-M), þurftu sjúklingar að hafa fengið 0,92 mg af ozanimodi og sýna klíniska svörun í 10. viku innleiðslutímabilsins. Sjúklingar gátu komið annaðhvort úr TRUENORTH-I eða úr hópi sem fékk 0,92 mg af ozanimodi í opinni rannsókn. Sjúklingum var endurslembiraðað á tvíblindan hátt (1:1) til að fá annaðhvort 0,92 mg af ozanimodi (n=230) eða lyfleysu (n=227) í 42 vikur. Heildartímalengd rannsóknarinnar var 52 vikur, að meðtöldum bæði innleiðingar- og viðhaldstímabilunum. Mat á verkun var gert í 52. viku. Samhliða notkun amínósalisýlata var nauðsynleg til að viðhalda stöðugleika út 52. viku. Sjúklingar á samhliða meðferð með barksterum áttu að minnka skammtinn sinn smám saman þegar þeir hófu viðhaldstímabilið.

Við inngöngu í rannsóknina voru 35% sjúklinga í klínísku sjúkdómshléi, 29% sjúklinga voru á barksterum og 31% sjúklinga höfðu áður fengið meðferð með TNF-hemlum.

Eins og fram kemur í töflu 5 var aðalendapunkturinn það hlutfall sjúklinga sem var í klínísku sjúkdómshléi í 52. viku. Lykilaukaendapunktur í 52. viku voru það hlutfall sjúklinga sem sýndu klínísku svörun, bata samkvæmt ristilspeglun, viðhald á klínísku sjúkdómshléi í 52. viku hjá undirhópi sjúklinga í sjúkdómshléi í 10. viku, klínískt sjúkdómshlé án barkstera, gróandi í slímhúð og viðvarandi sjúkdómshlé.

Tafla 5: Hlutfall sjúklinga sem náðu endapunkti verkunar á viðhaldstímabilinu í TRUENORTH-M (í 52. viku)

	Ozanimod 0,92 mg (N=230)		Lyfleysa (N=227)		Meðferðar- munur % ^a (95% CI)
	n	%	n	%	
Klínískt sjúkdómshlé^b	85	37%	42	19%	19% (10,8; 26,4)ⁱ
Án fyrri útsetningar fyrir TNF-hemli	63/154	41%	35/158	22%	
Fyrri útsetning fyrir TNF-hemli	22/76	29%	7/69	10%	
Klínísk svörun^c	138	60%	93	41%	19% (10,4; 28,0)ⁱ
Án fyrri útsetningar fyrir TNF-hemli	96/154	62%	76/158	48%	
Fyrri útsetning fyrir TNF-hemli	42/76	55%	17/69	25%	
Bati samkvæmt ristilspeglun^d	105	46%	60	26%	19% (11,0; 27,7)^j
Án fyrri útsetningar fyrir TNF-hemli	77/154	50%	48/158	30%	
Fyrri útsetning fyrir TNF-hemli	28/76	37%	12/69	17%	
Viðhald klínísku sjúkdómshlés í 52. viku hjá undirhópi sjúklinga í sjúkdómshléi í 10. viku^e	41/79	52%	22/75	29%	24% (9,1; 38,6)^k
Án fyrri útsetningar fyrir TNF-hemli	37/64	58%	19/58	33%	
Fyrri útsetning fyrir TNF-hemli	4/15	27%	3/17	18%	
Klínískt sjúkdómshlé án barkstera^f	73	32%	38	17%	15% (7,8; 22,6)^j
Án fyrri útsetningar fyrir TNF-hemli	55/154	36%	31/158	20%	
Fyrri útsetning fyrir TNF-hemli	18/76	24%	7/69	10%	
Gróandi í slímhúð^g	68	30%	32	14%	16% (8,2; 22,9)^j
Án fyrri útsetningar fyrir TNF-hemli	51/154	33%	28/158	18%	
Fyrri útsetning fyrir TNF-hemli	17/76	22%	4/69	6%	
Viðvarandi klínískt sjúkdómshlé^h	41	18%	22	10%	8% (2,8; 13,6)^l

	Ozanimod 0,92 mg (N=230)		Lyfleysa (N=227)		Meðferðarmunur % ^a (95% CI)
	n	%	n	%	
Án fyrri útsetningar fyrir TNF-hemli	37/154	24%	19/158	12%	
Fyrri útsetning fyrir TNF-hemli	4/76	5%	3/69	4%	

CI = öryggisbil (confidence interval); TNF = æxlisdrepsþáttur (tumor necrosis factor).

^a Meðferðarmunur (treatment difference) (aðlagður að lagskiptingarþáttum klíníks sjúkdómshlés og samhliða notkunar barkstera í 10. viku).

^b Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem: RBS (undirstig blæðingar frá endaparmi) = 0 stig og SFS (undirstig tíðni hægðalosunar) ≤ 1 stig (og lækkun um ≥ 1 stig frá upphafsstigi SFS), og undirstig ristilspeglunar ≤ 1 án molnanleika.

^c Klínísk svörun er skilgreind sem lækkun frá upphafi á 9-stiga Mayo-stigunar ≥ 2 og ≥ 35%, og lækkun frá upphafi á RBS ≥ 1 eða heildargildi RBS sem nemur ≤ 1.

^d Bati samkvæmt ristilspeglun er skilgreindur sem Mayo ristilspeglunargildi ≤ 1 án molnanleika.

^e Viðhald sjúkdómshlés skilgreint sem klínískt sjúkdómshlé í 52. viku hjá undirhópi sjúklinga í klínísku sjúkdómshléi í 10. viku.

^f Sjúkdómshlé án barkstera er skilgreint sem klínískt sjúkdómshlé í 52. viku eftir að hafa verið án barkstera í ≥ 12 vikur.

^g Gróandi í slímhúð er skilgreindur sem Mayo ristilspeglunargildi ≤ 1 án molnanleika og vefjafræðilegt sjúkdómshlé (Geboes stig < 2,0, sem merkir engir daufkyrningar í kirtilholum í þekjuvef eða sérþynnu slímhúðar, engin aukning rauðkyrninga og engin eyðilegging á kirtilholum, hvorki fleiður né sár eða bólguvefur.

^h Viðvarandi klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem sjúkdómshlé í 10. viku og í 52. viku hjá öllum þátttakendum sem héldu áfram yfir á viðhaldstímabilið.

ⁱ p < 0,0001.

^j p < 0,001.

^k p = 0,0025.

^l p = 0,0030.

Gróandi í slímhúð án stera og sjúkdómshlé m.t.t. einkenna án stera (2-þáttur)

Marktækt stærra hlutfall sjúklinga sem fengu samfellda meðferð með 0,92 mg af ozanimodi samanborið við þá sem var slembiraðað á lyfleysu náði sjúkdómshléi m.t.t. einkenna án barkstera (a.m.k. 12 vikur) (42,2% á ozanimodi samanborið við 30,4% á lyfleysu) og bata samkvæmt ristilspeglun án barkstera (a.m.k. 12 vikur) (40,0% á ozanimodi samanborið við 23,3% á lyfleysu) í 52. viku.

Vefjafræðilegt sjúkdómshlé í 10. og 52. viku

Vefjafræðilegt sjúkdómshlé (skilgreint sem stig á Geboes stuðli < 2,0 stig) var metið í 10. viku TRUENORTH-I og í 52. viku TRUENORTH-M. Í 10. viku var hlutfall sjúklinga á meðferð með 0,92 mg af ozanimodi sem náðu vefjafræðilegu sjúkdómshléi marktækt hærra (18%) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (7%). Í 52. viku héldust þessi áhrif og var marktækt hærra hlutfall í vefjafræðilegu sjúkdómshléi hjá sjúklingum sem fengu 0,92 mg af ozanimodi (34%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (16%).

Langtímaniðurstöður

Sjúklingar sem ekki höfðu náð klínískri svörun í lok innleiðingartímabilsins, höfðu ekki lengur svörun á viðhaldstímabilinu, eða luku TRUENORTH rannsókninni voru hæfir til að halda áfram í opna framhaldsrannsókn (open label extension study, OLE) og fengu 0,92 mg af ozanimodi. Hjá sjúklingum sem héldu áfram í opnu framhaldsrannsóknina héldust klínískt sjúkdómshlé, klínísk svörun, bati samkvæmt ristilspeglun og sjúkdómshlé m.t.t. einkenna út 142. viku. Engin áhyggjuefni varðandi öryggi komu fram í þessari framhaldsrannsókn hjá sjúklingum með sáraristilbólgu (meðferðarlengd var að meðaltali 22 mánuðir).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á ozanimodi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við MS-sjúkdómi og sáraristilbólgu (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Ozanimod er mikið umbrotið hjá mönnum og myndar fjölda virkra umbrotsefna í blóðrásinni, þar á meðal tvö helstu virku umbrotsefnin, CC112273 og CC1084037, sem eru með svipaða virkni og

sértækni fyrir S1P₁ og S1P₅ og móðurefnið. Hámarksplasmaþéttni (C_{max}) og flatarmál undir ferli (AUC) fyrir ozanimod, CC112273 og CC1084037 jukust hlutfallslega á skammtabilinu 0,46 mg til 0,92 mg af ozanimodi (0,5 til 1-faldur ráðlagður skammtur). Ozanimod (6%), CC112273 (73%) og CC1084037 (15%) standa fyrir u.þ.b. 94% af heildarútsetningu fyrir virkum efnum í blóðrásinni eftir endurtekna skammta. Eftir 0,92 mg skammt til inntöku einu sinni á dag við MS-sjúkdómi með köstum og bata þar á milli var margfeldismeðaltalið [breytistuðull (CV%)] C_{max} og AUC_{0-24klst.} við jafnvægi 231,6 pg/ml (37,2%) og 4.223 pg*klst./ml (37,7%), í sömu röð, fyrir ozanimod og 6.378 pg/ml (48,4%) og 132.861 pg*klst./ml (45,6%), í sömu röð, fyrir CC112273. C_{max} og AUC_{0-24klst.} fyrir CC1084037 eru u.þ.b. 20% af gildunum fyrir CC112273. Þættir sem hafa áhrif á CC112273 eiga við um CC1084037 þar sem þau eru innbyrðis ummyndanleg (interconverting) umbrotsefni. Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að enginn mikilvægur munur var á þessum lyfjahvarfabreytum hjá sjúklingum með bakslag MS-sjúkdóms eða sáraristilbólgu.

Frásög

T_{max} fyrir ozanimod er u.þ.b. 6-8 klst. T_{max} fyrir CC112273 er u.þ.b. 10 klst. Gjöf ozanimods með fituríkri, kaloríuríkri máltíð hafði engin áhrif á útsetningu fyrir ozanimodi (C_{max} og AUC). Þess vegna má taka ozanimod án tillits til máltíða.

Dreifing

Meðaltalið (CV%) fyrir dreifingarrúmmál ozanimods (V_z/F) var 5.590 l (27%), sem gefur til kynna víðtæka dreifingu í vefi. Binding ozanimods við plasmaprótein hjá mönnum er u.þ.b. 98,2%. Binding CC112273 við plasmaprótein hjá mönnum er u.þ.b. 99,8% og fyrir CC1084037 u.þ.b. 99,3%.

Umbrot

Umbrot ozanimods fer að stórum hluta fram eftir mörgum umbrotaleiðum, þ.m.t. aldehyddehýdrógenasa og alkóhóldehýdrógenasa, cýtókróm P450 ísóformum 3A4 og 1A1 og örflóru í meltingarvegi og ekkert eitt ensímkerfi er ríkjandi við heildarumbrotin. Eftir endurtekna skömmtun er flatarmál undir ferli (AUC) tveggja helstu virku umbrotsefnanna, CC112273 og CC1084037, 13-falt og 2,5-falt herra en flatarmál undir ferli fyrir ozanimod, í sömu röð. *In vitro* rannsóknir bentu til þess að MAO-B sé ábyrgur fyrir myndun CC112273 (í gegnum minniháttar virkt milliumbrotsefni RP101075) en CYP2C8 og oxíðredúktasar taka þátt í umbroti CC112273. CC1084037 er myndað beint úr CC112273 og gengst undir afturkræf umbrot í CC112273. Innbyrðis ummynduninni á milli þessara tveggja virku umbrotsefna er miðlað af karbónýlredúktasa, aldó-ketóredúktasa 1C1/1C2 og/eða 3β- og 11β-hýdroxýsteróíð dehydýrógenasa.

Brotthvarf

Meðaltal (CV%) úthreinsunar ozanimods eftir inntöku var u.þ.b. 192 l/klst. (37%). Meðaltal (CV%) helmingunartíma ($t_{1/2}$) ozanimods í plasma var u.þ.b. 21 klst. (15%). Jafnvægi fyrir ozanimod náðist á innan við 7 dögum og áætlað uppsöfnunarhlutfall eftir endurtekna 0,92 mg skammta til inntöku einu sinni á dag var u.þ.b. 2.

Meðaltal (CV%) fyrir virkan helmingunartíma ($t_{1/2}$) CC112273 byggt á líkönum var u.þ.b. 11 dagar (104%) hjá sjúklingum með MS-sjúkdóm með köstum, meðaltal (CV%) tímans þar til jafnvægi var náð var u.þ.b. 45 dagar (45%) og uppsöfnunarhlutfall var u.þ.b. 16 (101%), sem gefur til kynna yfirburði CC112273 yfir ozanimodi. Plasmabéttni CC112273 og beina, innbyrðis ummyndanlega umbrotsefnis þess CC1084037 lækkaði samhliða í lokafasanum og sýndi svipaðan $t_{1/2}$ fyrir bæði umbrotsefnin. Gert er ráð fyrir að tíminn að jafnvægi og uppsöfnunarhlutfall fyrir CC1084037 sé svipað og fyrir CC112273.

Eftir stakan 0,92 mg skammt af [14C]-ozanimodi til inntöku kom u.þ.b. 26% af geislavirkninni fram í þvagi og 37% í hægðum, og samanstóð að stærstum hluta úr óvirkum umbrotsefnum. Þéttni ozanimods, CC112273 og CC1084037 í þvagi var hverfandi, sem bendir til þess að úthreinsun um nýru sé ekki mikilvæg útskilnaðarleið fyrir ozanimod, CC112273 og CC1084037.

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Skert nýrnastarfsemi

Í sérstakri rannsókn á skertri nýrnastarfsemi eftir stakan 0,23 mg skammt af ozanimodi til inntöku var útsetning (AUC_{last}) fyrir ozanimodi u.þ.b. 27% hærri og CC112273 u.þ.b. 23% lægri, hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi ($n = 8$) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi ($n = 8$). Á grundvelli þessarar rannsóknar hafði skert nýrnastarfsemi engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahlvörf ozanimods eða CC112273. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Skert lifrastarfsemi

Í rannsóknum á stökum og mörgum skömmtum hjá einstaklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm komu ekki fram nein marktæk áhrif af langvinnri vægt eða miðlungsmikið skertri lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B) á lyfjahlvörf ozanimods eða megin umbrotsefnisins CC112273 á 1. degi, 5. degi eða 8. degi skömmtunar. Eftir skammtaaukningu í seinni rannsókninni olli gjöf 0,92 mg af ozanimodi hækkun á meðalgildi AUC_{0-last} (mælt allt að 64 dögum eftir skömmtun) fyrir óbundið CC112273 og CC1084037 hjá einstaklingum með langvinna vægt eða miðlungsmikið skerta lifrastarfsemi sem nam 99,64% til 129,74% samanborið við heilbrigða sjúklinga í viðmiðunarhóp. Sjúklingum með langvinna vægt eða miðlungsmikið skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B) er ráðlagt að ljúka 7 daga meðferðaráætlun fyrir skammtaaukningu og að taka síðan 0,92 mg einu sinni annan hvorn dag (sjá kafla 4.2).

Lyfjahlvörf ozanimods voru ekki metin hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi. Ekki má nota lyfið hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.3).

Aldraðir

Þýðisgreining lyfjahlvarfa sýndi að útsetning fyrir CC112273 við jafnvægi (AUC) hjá sjúklingum eldri en 65 ára var um það bil 3-4% meiri en hjá sjúklingum á aldrinum 45-65 ára og 27% meiri en hjá fullorðnum sjúklingum yngri en 45 ára. Enginn mikilvægur munur er á lyfjahlvörfum hjá öldruðum sjúklingum.

Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf ozanimods hjá börnum eða unglingum (< 18 ára).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í eiturefnafræðilegum rannsóknum á endurteknum skömmtum hjá músum (í allt að 4 vikur), rottum (í allt að 26 vikur) og öpum (í allt að 39 vikur), hafði ozanimod greinileg áhrif á eitilkerfið (eitilfrumnafæð, rýrnun eitla og minnkuð ónæmissvörun) og aukningu á þyngd lungna og tíðni íferða hnattkjarna frumna í lungnablöðrum sem samræmist aðalvirkni þess á $S1P_1$ viðtaka (sjá kafla 5.1). Við skammta sem höfðu engar aukaverkanir, í rannsóknunum á langvinnum eiturverkunum, var altæk útsetning fyrir þessum ósamsvarandi, virku og viðvarandi aðalumbrotsefnum hjá mönnum, CC112273 og CC1084037 (sjá kafla 5.2), og jafnvel fyrir virku efnunum í heild hjá mönnum (ozanimodi ásamt fyrirnefndum umbrotsefnum), minni en búist var við hjá sjúklingum sem fengu hámarksskammt fyrir menn þ.e. 0,92 mg af ozanimodi.

Eiturverkanir á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif

Ozanimod og virka aðalumbrotsefni þess hjá mönnum leiddu ekki í ljós hugsanlegar eiturverkanir á erfðaeefni *in vitro* eða *in vivo*.

Ozanimod var metið með tilliti til krabbameinsvaldandi áhrifa í 6 mánaða Tg.rasH2 lífmælingu á músum og tveggja ára lífmælingu á rottum. Í tveggja ára lífmælingunni á rottum voru engin meðferðartengd æxli til staðar eftir gjöf á neinum skammti af ozanimodi. Hins vegar var útsetning fyrir umbrotsefnum við stærsta skammtinn sem var prófaður 62% af útsetningu hjá mönnum fyrir

CC112273 og 18% af útsetningu hjá mönnum fyrir CC1084037 af klíniska hámarksskammtinum 0,92 mg af ozanimodi.

Í 6 mánaða Tg.rasH2 rannsókninni á músum varð tölfraðilega marktæk aukning á æðaæxlissarkmeinum (hemangiosarcoma) á skammtaháðan hátt. Við lítinn skammt (8 mg/kg/dag) var aukning á tíðni æðaæxlissarkmeina tölfraðilega marktæk hjá körlum og bæði körlum og konum, við miðlungsstóra og stóra skammta (25 mg/kg/dag og 80 mg/kg/dag) samanborið við samskeiða samanburðarhóp. Öfugt við rottur og menn, veldur örvun á S1P₁ viðtakanum hjá músum viðvarandi framleiðslu á fylgjuvaxtarþætti 2 og í kjölfarið viðvarandi mítósuskiptingu í innanþekjufrumum æða, sem getur hugsanlega valdið tegundasértækum æðaæxlissarkmeinum við notkun S1P₁ örva. Því gætu æðaæxlissarkmein í tengslum við örvun S1P₁ viðtaka hjá músum verið tegundarsértæk og án forspárgildis m.t.t. hættu fyrir menn.

Engin önnur meðferðartengd æxli voru til staðar af neinum skammti í Tg.rasH2 rannsókninni á músum. Við minnsta skammtinn sem prófaður var reyndist útsetning músa í Tg.rasH2 fyrir hinum tveimur ósamsvarandi virku aðalumbrotsefnum hjá mönnum vera 2,95-falt hærri fyrir CC112273 og 1,4-falt hærri fyrir CC1084037 en útsetning hjá mönnum af klínískum hámarksskammti sem nam 0,92 mg af ozanimodi.

Eiturverkanir á æxlun

Ozanimod hafði hvorki áhrif á karlkyns né kvenkyns frjósemi við allt að u.þ.b. 150-falda altæka útsetningu fyrir virkum efnum í heild (ozanimodi og umbrotsefnunum CC112273 og CC1084037 samanlagt) við hámarksskammt fyrir menn, þ.e. 0,92 mg af ozanimodi.

Meðferð mæðra með ozanimodi hafði aukaverkanir á þroska fósturvísa/fóstra, með lítil (rottur) eða engin (kanínur) öryggismörk samkvæmt samanburði á altækri útsetningu fyrir virkum efnum í heild, en þær leiddu til fósturvísisláta og vansköpunar (almenns bjúgs/albjúgs og rangrar staðsetningar eistna hjá rottum, rangrar staðsetningar afturendahryggjarliða og missmíðar á stórum æðum hjá kanínum). Niðurstöður varðandi æðar hjá rottum og kanínum eru í samræmi við það sem búist var við samkvæmt lyfjafræði S1P₁.

Gjöf ozanimods hafði ekki áhrif á þroska fyrir og eftir fæðingu upp að 5,6-faldri altækri útsetningu fyrir virkum efnum í heild við hámarksskammt fyrir menn, þ.e. 0,92 mg af ozanimodi. Ozanimod og umbrotsefni þess voru til staðar í rottumjólki.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi
Kísilkvoða, vatnsfrí
Kroskarmellósunatríum
Magnesíumsterat

Hylkisskel

Zeposia 0,23 mg og 0,46 mg
Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnnoxíð (E172)
Svart járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172).

Zeposia 0,92 mg
Gelátín
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnoxíð (E172)
Rautt járnoxíð (E172).

Prentblek

Gljálakk (E904)
Svart járnoxíð (E172)
Própýlenglýkól (E1520)
Óblönduð ammóníumlausn (E527)
Kalíumhýdroxíð (E525)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pólývínýlklóríð (pVC)/pólýklórtríflúoretýlen (PCTFE)/álþynnupakkningar.

Upphafspakkning meðferðar: Zeposia 0,23 mg og 0,46 mg

Pakkningastærð með 7 hörðum hylkjum (4 x 0,23 mg, 3 x 0,46 mg).

Viðhaldspakkning: Zeposia 0,92 mg

Pakkningastærð með 28 eða 98 hörðum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Upphafspakkning meðferðar - Zeposia 0,23 mg/0,46 mg hörð hylki

EU/1/20/1442/001 (pakkningastærð með 7 hörðum hylkjum)

Viðhaldspakkning - Zeposia 0,92 mg hörð hylki

EU/1/20/1442/002 (pakkningastærð með 28 hörðum hylkjum)

EU/1/20/1442/003 (pakkningastærð með 98 hörðum hylkjum)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. maí 2020

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Fyrir markaðssetningu Zeposia (ozanimod) í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafi komast að samkomulagi við lögbært yfirvald um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar, þar með talið samskiptamiðla, dreifingarfyrirkomulag og aðra þætti áætlunarinnar.

Markaðsleyfishafi á að tryggja að í hverju aðildarríki þar sem ozanimod er markaðssett fái allir heilbrigðisstarfsmenn, sem ætla að ávísa ozanimodi, pakka með upplýsingum fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem inniheldur eftirfarandi gögn:

- Upplýsingar um hvar nýjustu samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) er að finna;
- Gátlista fyrir heilbrigðisstarfsmenn;
- Leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila;
- Sjúklingakort.

Gátlisti fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Gátlisti fyrir heilbrigðisstarfsmenn á að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Skammtaaukning við upphaf meðferðar
 - Hefja skal meðferð með 0,23 mg einu sinni á dag á dögum 1-4 og auka síðan skammtinn í 0,46 mg einu sinni á dag á dögum 5-7. Eftir 7 daga skammtaaukninguna er skammturinn 0,92 mg einu sinni á dag og hefst á degi 8.
 - Sjúklingum með langvinna vægt eða miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B) er ráðlagt að ljúka 7 daga meðferðaráætlun fyrir skammtaaukningu og að taka síðan 0,92 mg einu sinni annan hvorn dag.
- Meðferð hafin að nýju eftir að gert er hlé á meðferð
 - Mælt er með sömu meðferðaráætlun fyrir skammtaaukningu og lýst er hér að ofan þegar gert er hlé á meðferð í:
 - einn eða fleiri daga á fyrstu 14 dögum meðferðarinnar.
 - fleiri en 7 daga samfelld á milli meðferðardaga 15 og 28.
 - fleiri en 14 daga samfelld eftir meðferðardag 28.
- Ef hlé á meðferð er styttra en að ofan greinir, skal halda meðferð áfram með því að gefa næsta skammt samkvæmt áætlun.
- Nauðsynlegt eftirlit við upphaf meðferðar:
 - Fyrir fyrsta skammt
 - Taka skal hjartalínurit til grundvallarviðmiðunar áður en fyrsti skammtur af ozanimodi er gefinn;
 - Meta skal niðurstöður nýlegra (innan síðastliðinna 6 mánaða) lifrarprófa m.t.t. transamínasa- og gallrauðagilda;
 - Meta skal niðurstöður nýlegrar (innan 6 mánaða eða eftir að fyrri meðferð var hætt) heildartalningar á blóðfrumum, þ.m.t. eitifrumnafjölda;
 - Gera skal ráðstafanir til að fá mat augnlæknis áður en meðferð með ozanimodi er hafin hjá sjúklingum með sykursýki, æðahjúpsbólgu eða sögu um sjúkdóm í sjónhimnu.
 - Nauðsynlegt er að fá staðfest neikvætt þungunarpróf hjá konum sem geta orðið þungaðar áður en meðferð með ozanimodi hefst.
 - Þar til 6 klukkustundum eftir fyrsta skammt hjá sjúklingum sem þurfa eftirlit eftir fyrsta skammt
 - Hjá sjúklingum með ákveðna undirliggjandi hjartasjúkdóma (hjartsláttartíðni í hvíld <55 slög á mínútu, annars stigs [Mobitz gerð I] gáttasleglarof eða sögu um hjartadrep eða hjartabilun)
 - Hafa skal eftirlit með teiknum og einkennum hægsláttis með einkennum, með mælingum á púls og blóðþrýstingi á klukkustundarfresti í 6 klukkustundir eftir fyrsta skammtinn af ozanimodi
 - Taka skal hjartalínurit fyrir og eftir 6 klukkustunda eftirlitstímabilið.
 - Nauðsynlegt kann að vera að framlengja eftirlit ef eftirfarandi aðstæður eru til staðar 6 klst. eftir skammt:
 - hjartsláttartíðni er undir 45 slögum á mínútu
 - hjartsláttartíðni hefur lægsta gildið sem mælist eftir gjöf á skammti, sem bendir til þess að hámarkslækkun á hjartsláttartíðni hafi hugsanlega ekki enn átt sér stað
 - vísbendingar eru um nýtt gáttasleglarof, annars stigs eða á hærri stigi, á hjartalínuriti sem tekið var 6 klukkustundum eftir gjöf á skammti
 - QTc-bil er ≥ 500 msek.

Í slíkum tilvikum skal hefja viðeigandi meðferð og halda eftirliti áfram þar til einkennin/niðurstöðurnar hafa gengið til baka. Ef þörf er á lækni meðferð, skal halda eftirlitinu áfram yfir nótt og endurtaka 6 klst. eftirlitstímabil eftir annan skammtinn af ozanimodi.

- Þegar meðferð með ozanimodi er hafin hjá sjúklingum:
 - Með sögu um hjartastopp, heilaæðasjúkdóm, ómeðhöndlaðan háþrýsting eða verulegan ómeðhöndlaðan kæfisvefn, sögu um endurtekin yfirlið eða hægslátt með einkennum;
 - Með undirliggjandi marktæka lengingu á QT-bili (QTc lengra en 500 msek.) eða aðra áhættu fyrir lengingu á QT-bili og sjúklingum sem eru á öðrum lyfjum en betablokkum og kalsíumgangalokum sem geta aukið hægslátt;
 - Sem eru á lyfjum við hjartsláttartruflunum í flokki Ia (t.d. kínidíni, dísópyramíði) eða flokki III (t.d. amíódaróni, sótalóli);

Hafa skal samráð við hjartasérfræðing áður en meðferð með ozanimodi er hafin til þess að meta hvort öruggt sé að hefja meðferð með ozanimodi og ákveða ákjósanlegustu eftirlitsáætlunina.
- Gæta skal varúðar við upphaf meðferðar með ozanimodi hjá sjúklingum sem nota lyf sem vitað er að lækka hjartsláttartíðni.
- Ozanimod er ekki ætlað sjúklingum með:
 - Ónæmisbrest með tilhneigingu til altækra tækifærissýkinga;
 - Alvarlegar virkar sýkingar, virkar langvinnar sýkingar svo sem lifrabólgu og berkla;
 - Virka illkynja sjúkdóma;
 - Verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C);
 - Hjartadrep, óstöðuga hjartaöng, heilablóðfall, skammvinn heilablóðþurrð, ómeðhöndlaða hjartabilun sem krafðist sjúkrahúsvistunar eða NYHA (New York Heart Association) flokki III/IV á síðastliðnum 6 mánuðum;
 - Sögu um eða sem eru með annars stigs gáttasleglarof af gerð II eða þriðja stigs gáttasleglarof eða heilkenni sjúks sínushnútar (sick sinus syndrome), nema sjúklingurinn sé með virkan gangráð;
 - Á meðgöngu og hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn;
 - Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna.
- Ozanimod veldur fækkun eitilfrumna í útæðablóði. Athuga skal heildartalningu blóðfrumna hjá öllum sjúklingum fyrir upphaf meðferðar (innan síðastliðinna 6 mánaða eða eftir að fyrri meðferð hefur verið hætt) og hafa síðan reglulegt eftirlit meðan á meðferð með ozanimodi stendur. Gera skal hlé á meðferð ef staðfestur eitilfrumnafjöldi verður $< 0,2 \times 10^9/l$ og íhuga má að hefja meðferð með ozanimodi að nýju ef fjöldinn nær $> 0,5 \times 10^9/l$.
- Ozanimod hefur ónæmisbælandi áhrif sem valda því að sjúklingar eru móttækilegri fyrir hættu á sýkingum, þar með talið tækifærissýkingum, og geta aukið hættuna á illkynja sjúkdómum, þar með talið í húð. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum, sérstaklega þeim sem eru með samhliða sjúkdóma eða þekkta áhættuþætti, svo sem fyrri ónæmisbælandi meðferð. Ef grunur leikur á slíkri áhættu, skal læknirinn íhuga að stöðva meðferð í hverju tilviki fyrir sig.
 - Fresta skal því að hefja meðferð hjá sjúklingum með alvarlega virka sýkingu þar til sýkingin er horfin. Íhuga skal að gera hlé á meðferð meðan á alvarlegum sýkingum stendur. Ekki skal gefa samhliða meðferð með æxlishefjandi, ónæmismótandi eða ónæmisbælandi lyfjum sem ekki eru sterar vegna hættunnar á samanlögðum áhrifum á ónæmiskerfið.
 - Árvekni með tilliti til grunnfrumukrabbameins og annarra æxla í húð er ráðlögð. Vara skal sjúklinga við að útsetningu fyrir sólarljósi án þess að verja húðina. Sjúklingar eiga ekki að fá samhliða ljósameðferð með UV-B-geislum eða PUVA ljósa- og lyfjameðferð.
- Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að láta lækninn tafarlaust vita ef þeir fá einkenni um sýkingu meðan á meðferð með ozanimodi stendur og í allt að 3 mánuði eftir að henni lýkur.
 - Gera skal greiningarmat án tafar hjá sjúklingum sem fá einkenni sýkingar meðan þeir fá ozanimod eða innan 3 mánaða eftir að meðferð með ozanimodi er hætt.
 - Læknar sem ávísa lyfinu skulu sýna árvekni m.t.t. klínískra einkenna, þ.m.t. óvæntra taugafræðilegra eða geðrænna einkenna, eða niðurstaðna segulómunar sem benda til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu. Ef grunur leikur á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal framkvæma fulla líkams- og taugafræðilega skoðun (þ.m.t. hugsanlega segulómsskoðun) og gera hlé á meðferð með ozanimodi þar til ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga hefur verið útilokuð. Ef ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er staðfest skal hætta meðferð með ozanimodi. Tilkynnt hefur verið um ónæmisendurvirkjunarheilkenni hjá sjúklingum með MS sjúkdóm sem fengu meðferð með lyfi með mótandi áhrif á S1P-viðtaka sem þróuðu með sér ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu og hættu í kjölfarið meðferð. Tíminn þar til

ónæmisendurvirkjunarheilkenni kom fram hjá sjúklingum með ágenga fjölhreidra innlyksuheilabólgu var yfirleitt frá vikum til mánaða eftir að meðferð með lyfi með mótandi áhrif á S1P-viðtaka var hætt. Fylgjast skal með framgangi ónæmisendurvirkjunarheilkennis og veita viðeigandi meðferð við bólgunni sem því fylgir.

- Forðast skal notkun lifandi veiklaðra bóluefna meðan á meðferð með ozanimodi stendur og í 3 mánuði eftir að henni lýkur. Mæla skal mótefni gegn hlaupabólu-ristilveiru hjá sjúklingum sem ekki hafa sögu um hlaupabólu staðfesta af heilbrigðisstarfsmanni eða gögn um fullnægjandi bólusetningu gegn hlaupabólu. Ef mótefnasvar er neikvætt er mælt með bólusetningu gegn hlaupabólu-ristilveiru að minnsta kosti 1 mánuði áður en meðferð með ozanimodi er hafin.
- Ozanimod er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn.
 - Staðfesta verður neikvætt þungunarpróf áður en meðferð er hafin hjá konum sem geta orðið þungaðar. Prófið þarf að endurtaka með viðeigandi millibili.
 - Upplýsa þarf konur sem geta orðið þungaðar um áhættuna fyrir fósttrið af völdum ozanimods áður en meðferð hefst og nota kortið fyrir sjúklingatil leiðbeiningar.
 - Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ozanimodi stendur og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð með ozanimodi er hætt.
 - Hætta skal meðferð með ozanimodi 3 mánuðum fyrir fyrirhugaða þungun.
 - Konur mega ekki verða þungaðar meðan á meðferð stendur. Ef kona verður þunguð meðan á meðferð stendur verður að hætta meðferð með ozanimodi. Veita skal lækisfræðilegar ráðleggingar varðandi hættuna á skaðlegum áhrifum á fósttrið í tengslum við meðferð með ozanimodi og framkvæma skal ómskoðanir.
 - Sjúkdómsvirkni getur hugsanlega aukist á ný þegar meðferð með ozanimodi er hætt vegna þungunar eða ef þungun er fyrirhuguð.
- Hafa skal eftirlit með lifrarstarfsemi (transamínasa- og gallrauðagildum) í mánuðum 1, 3, 6, 9 og 12 meðan á meðferð með ozanimodi stendur og reglulega eftir það.
- Hafa skal reglulegt eftirlit með blóðþrýstingi meðan á meðferð með ozanimodi stendur.
- Meta skal sjúklinga með sjónudepilsbjúg með áhrif á sjón og ef hann er staðfestur, skal hætta meðferð með ozanimodi. Sjúklingar með sykursýki, æðahjúpsbólgu eða sögu um sjónhimnusjúkdóm skulu fara í skoðun hjá augnlækni áður en meðferð með ozanimodi er hafin og fá eftirfylgni meðan á meðferðinni stendur.
- Læknar sem ávísa lyfinu eiga að afhenda sjúklingum/umönnunaraðilum leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila og sjúklingakort.

Leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila

Leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Hvað ozanimod er og hvernig það virkar;
- Hvað MS-sjúkdómur er;
- Hvað sáraristilbólga er;
- Sjúklingar eiga að lesa fylgiseðilinn vandlega áður en þeir byrja á meðferðinni og geyma hann ef þeir skyldu þurfa að lesa hann aftur meðan á meðferð stendur;
- Mikilvægi þess að tilkynna aukaverkanir;
- Taka skal hjartalínurit hjá sjúklingum til grundvallarviðmiðunar áður en þeir fá fyrsta skammtinn af ozanimodi.
- Ekki má nota ozanimod ef þú hefur fengið hjartaáfall, hjartaöng, heilablóðfall eða tímabundna blóðþurrð í heila (skammvinnt blóðþurrðarkast), eða ákveðnar gerðir af alvarlegri hjartabilun á síðastliðnum 6 mánuðum eða ef þú hefur ákveðnar gerðir af óreglulegum eða óeðlilegum hjartslætti (hjartsláttaróreglu) – læknirinn mun rannsaka hjartað áður en meðferð hefst. Gæta skal varúðar við samhliða notkun lyfja sem hægja á hjartsláttartíðni. Af þeim sökum eiga sjúklingar að segja öllum læknum sem þeir fara til að þeir séu á meðferð með ozanimodi.
- Hjá sjúklingum með tiltekna hjartasjúkdóma skal hafa eftirlit með hjartsláttartíðni í 6 klukkustundir eða lengur eftir fyrsta skammtinn af ozanimodi, þ.m.t. mæla puls og

blóðþrýsting á klukkustundarfresti. Einnig skal taka hjartalínurit í upphafi og í lok þessara 6 klukkustunda hjá þessum sjúklingum.

- Sjúklingar eiga samstundis að tilkynna einkenni sem benda til lágrar hjartsláttartíðni (svo sem sundl, svima, ógleði eða hjartsláttarónot) eftir fyrsta skammtinn af ozanimodi;
- Sjúklingar eiga að láta lækinn sem ávísar lyfinu vita ef hlé verður á meðferðinni vegna þess að það gæti þurft að endurtaka upphaflegu meðferðaráætlunina fyrir skammtaaukningu, en það fer eftir því hve lengi varð hlé á meðferðinni og því hve langt er síðan meðferð með ozanimodi hófst;
- Sjúklingar eiga að tilkynna læknum sínum um öll óvænt taugafræðileg- og/eða geðræn einkenni (svo sem verulegan höfuðverk sem hefst skyndilega, ringlun, krampa, vaxandi máttleysi, klaufsku og breytingar á sjón) eða hraða taugafræðilega versnun;
- Ef sjúklingum finnst MS sjúkdómurinn versna eða þeir taka eftir nýjum einkennum meðan á meðferð með Zeposia stendur eða eftir hana, til dæmis breytingum á skapi eða hegðun, nýtilkomnu eða versnandi máttleysi í annarri hlið líkamans, breytingum á sjón, ringlun, minnisleysi eða erfiðleikum við mál eða samskipti; Þetta geta verið einkenni ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu eða bólguviðbragð (kallast ónæmisendurvirkjunarheilkenni) sem getur komið fram hjá sjúklingum með ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu þegar Zeposia hverfur úr líkama þeirra eftir að þeir hætta að taka lyfið;
- Mælt er með að sjúklingar fari í bólusetningu gegn hlaupabólu einum mánuði áður en meðferð með ozanimodi er hafin, ef sjúklingurinn er ekki varinn og vill fá vörn gegn veirunni;
- Einkenni um sýkingu, sem á að tilkynna samstundis til læknisins sem ávísar lyfinu, meðan á meðferð stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð með ozanimodi er hætt;
- Öll einkenni um sjóntruflanir á að tilkynna samstundis til læknisins sem ávísar lyfinu, meðan á meðferð stendur og í allt að 3 mánuði eftir að meðferð með ozanimodi er hætt;
- Ozanimod má ekki nota á meðgöngu eða af konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn. Konur sem geta orðið þungaðar eiga að:
 - Vera upplýstar um alvarlega áhættu fyrir fóstrið;
 - Vera með neikvætt þungunarpróf áður en meðferð með ozanimodi hefst. Prófið þarf að endurtaka með viðeigandi millibili;
 - Vera upplýstar um nauðsyn þess að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð með ozanimodi er hætt;
 - Vera upplýstar um að sjúkdómsvirkni getur hugsanlega aukist á ný þegar meðferð með ozanimodi er hætt vegna þungunar eða ef þungun er fyrirhuguð;
 - Tilkynna samstundis til læknisins sem ávísar lyfinu um þungun (tilætlaða eða ótilætlaða) meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð með ozanimodi er hætt. Bjóða skal upp á ómskoðanir ef þörf krefur.
- Gera skal lifrarpróf áður en meðferð hefst; hafa skal eftirlit með lifrarstarfsemi í mánuðum 1, 3, 6, 9 og 12 meðan á meðferð með ozanimodi stendur og reglulega eftir það. Sjúklingar skulu upplýsa lækinn ef þeir taka eftir gulnun í húð eða augnhvítum, óeðlilega dökku þvagi, verk hægra megin í kvið, þreytu, lystarleysi eða óútskýrðri ógleði og uppköstum vegna þess að það geta verið merki um lifrarskaða;
- Hafa skal reglulegt eftirlit með blóðþrýstingi meðan á meðferð með ozanimodi stendur;
- Ozanimod getur aukið hættuna á húðkrabbameini. Sjúklingar eiga að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og útfjólubláu ljósi með klæðnaði og með því að bera reglulega á sig sólarvörn (með háum sólarvarnarstuðli).

Sjúklingakort

Sjúklingakort (fyrir konur sem geta orðið þungaðar) á að innihalda eftirfarandi lykilskilaboð:

- Ozanimod er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né fyrir konur sem geta orðið þungaðar og nota ekki örugga getnaðarvörn;
- Læknar munu veita ráðgjöf fyrir upphaf meðferðar og reglulega eftir það varðandi vansköpunarhættu af notkun ozanimods og nauðsynlegar aðgerðir til að lágmarka þessa áhættu;
- Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ozanimodi stendur og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir að meðferð er hætt;
- Framkvæma verður þungunarpróf og lækinn sem ávísar lyfinu þarf að staðfesta neikvæða niðurstöðu áður en meðferð hefst, það skal endurtekið með viðeigandi millibili;

- Ef kona verður þunguð meðan á meðferð stendur verður að hætta meðferð með ozanimodi. Veita skal lækisfræðilegar ráðleggingar varðandi hættuna á skaðlegum áhrifum á fóstrið í tengslum við meðferð með ozanimodi og framkvæma skal ómskoðanir.
- Hætta skal meðferð með ozanimodi 3 mánuðum fyrir fyrirhugaða þungun.
- Sjúkdómsvirkni getur hugsanlega aukist á ný þegar meðferð með ozanimodi er hætt vegna þungunar eða ef þungun er fyrirhuguð.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

UPPHAFSPAKKNING SEM INNIHELDUR 1 VIKU MEÐFERÐ

1. HEITI LYFS

Zeposia 0,23 mg hörð hylki
Zeposia 0,46 mg hörð hylki
ozanimod

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 0,23 mg hart hylki inniheldur 0,23 mg af ozanimodi (sem hýdróklóríð).
Hvert 0,46 mg hart hylki inniheldur 0,46 mg af ozanimodi (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAREFNI

Sjá nánar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

Upphafspakkning meðferðar
Hver pakkning með 7 hörðum hylkjum fyrir 1 viku meðferðaráætlun inniheldur:
4 hörð hylki með 0,23 mg
3 hörð hylki með 0,46 mg

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Vika 1
Dagur 1 - dagur 7
Sjá dagskammtinn á veskiskortinu

QR-kóði skal fylgja
www.zeposia-eu-pil.com

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1442/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Zeposia 0,23 mg
Zeposia 0,46 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA FYRIR UPPHAFSPAKKNINGU MEÐFERÐAR**

1. HEITI LYFS

Zeposia 0,23 mg hörð hylki
Zeposia 0,46 mg hörð hylki
ozanimod

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol-Myers Squibb

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Zeposia 0,92 mg hörð hylki
ozanimod

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 0,92 mg hart hylki inniheldur 0,92 mg af ozanimodi (sem hýdróklóríð).

3. HJÁLPAREFNI

Sjá nánar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

28 hörð hylki

98 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

QR-kóði skal fylgja

www.zeposia-eu-pil.com

6. SÉRSTÖK VARNÁÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNÁÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1442/002 (pakkningastærð með 28 hörðum hylkjum)
EU/1/20/1442/003 (pakkningastærð með 98 hörðum hylkjum)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Zeposia 0,92 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Zeposia 0,92 mg hörð hylki
ozanimod

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol-Myers Squibb

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Zeposia 0,23 mg hörð hylki

Zeposia 0,46 mg hörð hylki

Zeposia 0,92 mg hörð hylki

ozanimod

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Zeposia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Zeposia
3. Hvernig nota á Zeposia
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Zeposia
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Zeposia og við hverju það er notað

Zeposia inniheldur virka efnið ozanimod sem tilheyrir flokki lyfja sem geta dregið úr fjölda hvítra blóðkorna (eítílfrumna) sem streyma frítt um blóðrásina.

Zeposia er ætlað til meðferðar við eftirfarandi sjúkdómum:

- MS-sjúkdómi
- Sáraristilbólgu

MS-sjúkdómur

Zeposia er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með MS-sjúkdóm með köstum og bata þar á milli sem eru með virkan sjúkdóm.

- MS-sjúkdómur er sjúkdómur þar sem ónæmiskerfið (varnir líkamans, þar með talið hvít blóðkorn) ræðst ranglega á hlífðarlagið umhverfis taugarnar í heilanum og mænunni. Þetta kemur í veg fyrir að taugarnar virki rétt og getur valdið einkennum eins og doða, erfiðleikum með gang og vandamálum með sjón og jafnvægi.
- Í MS-sjúkdómi með köstum og bata þar á milli eru árásir á taugafrumurnar, sem fylgja tímabil með bata. Einkennin geta horfið á batatímabilunum en einhver vandamál geta þó enn verið til staðar.

Zeposia hjálpar til við að verjast árásum á taugarnar með því að hindra að ákveðin tegund hvítra blóðkorna nái til heilans og mæunnar þar sem þau geta valdið bólgu og skemmt hlífðarlag tauganna.

Sáraristilbólga

Zeposia er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með miðlungsvirka eða mjög virka sáraristilbólgu.

- Sáraristilbólga er bólgu sjúkdómur í görnum. Ef þú ert með sáraristilbólgu færðu fyrst önnur lyf. Ef þú sýnir ekki nægilega svörun við þeim eða þolir ekki þau lyf gætir þú fengið Zeposia til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

Zeposia dregur úr bólgunni í sáraristilbólgu með því að hindra að ákveðin tegund hvítra blóðkorna komist inn í vefinn sem þekur görnina að innan.

2. Áður en byrjað er að nota Zeposia

Ekki má nota Zeposia

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ozanimodi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef heilbrigðisstarfsmaðurinn hefur sagt þér að þú sért með verulega veiklað ónæmiskerfi
- ef þú hefur fengið hjartaáfall, hjartaöng, heilablóðfall eða skammvinna blóðþurrð í heila eða ákveðnar tegundir verulegrar hjartabilunar á síðustu 6 mánuðum
- ef þú ert með tiltekna tegundir af óreglulegum eða óeðlilegum hjartslætti (hjartsláttaróreglu) – lækinn mun rannsaka hjartað áður en meðferð hefst
- ef þú ert með alvarlega sýkingu eins og lifrabólgu eða berkla
- ef þú ert með krabbamein
- ef þú ert með verulega lifrarkvilla
- ef þú ert þunguð eða kona sem getur orðið þunguð og notar ekki örugga getnaðarvörn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Zeposia er notað ef:

- þú ert með hægán hjartslátt eða ef þú notar eða hefur nýlega notað lyf sem hægja á hjartslættinum (eins og betablokka eða kalsíumgangaloka);
- þú ert með ómeðhöndlaða verulega öndunarerfiðleika þegar þú sefur (verulegan kæfisvefn);
- þú ert með lifrarástand;
- þú ert með sýkingu;
- þú ert með lágt gildi hvítra blóðkorna af tegund sem kallast eitilfrumur;
- þú hefur aldrei fengið eða ert ekki viss um hvort þú hafir fengið hlaupabólgu;
- þú hefur nýlega fengið eða ætlar að fá bólusetningu;
- þú eða aðrir taka eftir versnun á einkennum MS-sjúkdómsins sem og einhverjum nýjum eða ókunnugum einkennum. Þetta getur stafað af mjög sjaldgæfri sýkingu í heila sem kallast fjölhreiðra innlyksuheilabólga. Ef það er staðfest að um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu er að ræða mun lækinn stöðva meðferð með Zeposia. Hins vegar fá sumir einstaklingar viðbragð þegar hætt er að taka Zeposia. Þetta viðbragð (sem kallast ónæmisendurvirkjunarheilkenni) getur leitt til þess að ástand þitt versnar, þar á meðal að heilastarfsemi skerðist;
- þú hefur einhvern tíma verið með vandamál sem tengjast sjóninni eða önnur einkenni vökvaupsöfnunar á svæði í miðju sjónhimnunnar sem kallast sjónudepill (sjúkdómur sem kallast sjónudepilsbjúgur);
- þú ert með bólgu í auganu (æðahjúpsbólgu);
- þú ert með sykursýki (sem getur valdið vandamálum tengdum augum);
- þú ert með alvarlegan lungnasjúkdóm (lungnatrefjun eða langvinna lungnateppu).

Áður en þú byrjar að nota Zeposia mun lækinn athuga hjartað með því að taka hjartalínurit (EKG). Ef þú ert með tiltekna hjartasjúkdóma mun lækinn fylgjast með þér a.m.k. fyrstu 6 klukkustundirnar eftir fyrsta skammtinn.

Þar sem Zeposia getur valdið hækkun á blóðþrýstingi gæti lækinn viljað athuga blóðþrýstinginn reglulega.

Ef vart verður við óútskýrða ógleði, uppköst, verk hægra megin í kvið (kviðverk), þreytu, lystarleysi, gulnun í húð eða augnhvítum (gulu) og/eða dökkt þvag meðan á meðferð með Zeposia stendur skaltu tala strax við lækinn. Þessi einkenni geta verið vegna vandamáls í lifur.

Fyrir meðferð, meðan á meðferð stendur og eftir að henni er lokið mun læknirinn biðja um blóðprufur til að hafa eftirlit með lifrarsarfseminni. Ef niðurstöður úr blóðprufum benda til vandamáls í lifur getur verið að þú þurfir að gera hlé á meðferðinni með Zeposia.

Þú gætir verið í aukinni hættu á að fá sýkingar á meðan þú notar Zeposia (og í allt að 3 mánuði eftir að þú hættir að nota lyfið). Þær sýkingar sem þú ert með geta versnað. Leitaðu ráða hjá læknum ef þú færð sýkingu.

Ef sjóntruflanir, vaxandi máttleysi, klaufska, minnistap eða ringlun koma fyrir meðan á meðferð með Zeposia stendur eða ef þú ert með MS-sjúkdóm og telur að sjúkdómurinn fari stigversnandi hjá þér, hafðu þá samband við lækinn tafarlaust. Þetta gætu verið einkenni um ágenga fjöhlreiðra innlyksuheilabólgu sem er mjög sjaldgæf sýking í heila sem getur leitt til verulegrar fötlunar eða dauða.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur fyrir verulegum höfuðverk, ringlun eða færð krampa (flog) og sjóntap meðan á meðferð með Zeposia stendur. Þessi einkenni geta verið af völdum heilkennis sem kallast afturkræft aftara heilakvillaheilkenni.

Þar sem Zeposia getur aukið hættu á húðkrabbameini, skalt þú takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og útfjólubláu ljósi með klæðnaði og með því að bera reglulega á þig sólarvörn (með háum sólarvarnarstuðli).

Konur sem geta orðið þungaðar

Ef Zeposia er notað á meðgöngu getur það skaðað ófædda barnið. Áður en þú byrjar á meðferð með Zeposia mun læknirinn útskýra áhættuna fyrir þér og óska eftir þungunarprófi til þess að tryggja að þú sért ekki þunguð. Læknirinn mun afhenda þér áminningarkort sem útskýrir hvers vegna þú mátt ekki verða þunguð á meðan þú notar Zeposia. Það útskýrir einnig hvað þú þarft að gera til að forðast þungun á meðan þú notar Zeposia. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að þú hættir á meðferðinni (sjá kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“).

Ef eitthvað af þessu á við um þig skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita áður en þú tekur Zeposia.

Versnun á MS-sjúkdómi eftir að meðferð með Zeposia var hætt

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú heldur að MS-sjúkdómurinn hafi versnað eftir að þú hættir meðferð með Zeposia (sjá „Ef hætt er að nota Zeposia“ í kafla 3).

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára lyfið. Þetta er vegna þess að Zeposia hefur ekki verið rannsakað hjá börnum og unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Zeposia

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Zeposia getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Sum önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Zeposia.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita áður en þú notar Zeposia ef þú notar eða hefur nýlega notað einhver af eftirtöldum lyfjum:

- lyf sem bæla eða móta ónæmiskerfið (t.d. cíklósporín)
- lyf sem notuð eru við meðferð MS-sjúkdóms, svo sem alemtuzúmab, beta interferón, dímetýlfúmarat, glatiramer asetat, mitoxantrón, natalizúmab eða teriflúnómíð
- lyf sem notuð eru til meðferðar við sáraristilbólgu, svo sem azapíóprín og 6-merkaptópúrín
- gemfibrózíl til þess að lækka gildi blóðfitu eða kólesteróls í blóði
- clopidogrel, lyf notað til að fyrirbyggja blóðtappa
- rifampisín, sýklalyf til meðferðar við berklum og öðrum alvarlegum sýkingum
- lyf sem nefnast mónóamínóoxídasahemlar til meðferðar við þunglyndi (t.d. fenelzín) eða Parkinsonsveiki (t.d. selegilín)

- lyf sem hægja á hjartslættinum (svo sem betablokkar eða kalsíumgangalokar)
- ákveðna tegund bóludefna. Forðast skal lifandi, veikluð bóludefni meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir að henni lýkur.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Meðganga

Ekki nota Zeposia á meðgöngu, ef þú ert að reyna að verða þunguð eða ef þú ert kona sem gætir orðið þunguð og notar ekki örugga getnaðarvörn. Ef Zeposia er notað á meðgöngu er hætt á að valda ófædda barninu skaða. Ef þú ert kona sem gætir orðið þunguð, mun lækinn upplýsa þig um þessa áhættu áður en þú byrjar á meðferð með Zeposia og óska eftir þungunarprófi til þess að tryggja að þú sért ekki þunguð. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú notar Zeposia og í að minnsta kosti 3 mánuði eftir að þú hættir að nota það. Fáðu upplýsingar hjá læknum um öruggar getnaðarvarnir.

Lækinn mun afhenda þér áminningarkort sem skýrir hvers vegna þú mátt ekki verða þunguð á meðan þú notar Zeposia.

Láttu lækinn vita án tafar ef þú verður þunguð á meðan þú notar Zeposia. Lækinn mun ákveða að hættu meðferðinni (sjá „Ef hætt er að nota Zeposia“ í kafla 3). Sérhæft eftirlit með fóstrenu fer þá fram.

Brjóstagjöf

Stöðva á brjóstagjöf á meðan Zeposia er notað. Zeposia getur skilist út í brjóstamjólki og hætt er á alvarlegum aukaverkunum hjá barninu.

Akstur og notkun véla

Zeposia hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Zeposia inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Zeposia inniheldur kalíum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

3. Hvernig nota á Zeposia

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að nota

Þegar þú byrjar að nota Zeposia þarft þú að nota lítinn skammt og auka hann smám saman til þess að draga úr áhrifum sem hægja á hjartslættinum.

- Þú færð afhenta „upphafspakkningu“ til þess að þú getir byrjað meðferðina á þennan hátt. Hún inniheldur:
 - 4 ljósgrá hylki, sem innihalda 0,23 mg af ozanimodi. Þú tekur eitt þeirra á 1. til 4. degi meðferðar.
 - 3 ljósgrá og appelsínugul hylki, sem innihalda 0,46 mg af ozanimodi. Þú tekur eitt þeirra á 5., 6. og 7. degi.
- Á 8. degi og eftir það, þegar þú hefur lokið „upphafspakkningunni“, skiptir þú yfir í „viðhaldspakkningu“ með appelsínugulum hylkjum sem hvert inniheldur ráðlagða skammtinn 0,92 mg af ozanimodi. Þú heldur áfram reglulegri meðferð með einu 0,92 mg hylki á dag. Ef þú ert með vægan eða miðlungsmikinn langvinnan lifrarkvilla þarf lækinn hugsanlega að minnka viðhaldsskammtinn í eitt 0,92 mg hylki annan hvern dag.

Hvernig nota á Zeposia

- Zeposia er til inntöku.
- Gleypu hylkið í heilu lagi.
- Þú getur tekið hylkið með eða án matar.

Ef notaður er stærri skammtur af Zeposia en mælt er fyrir um

Ef þú notar stærri skammt af Zeposia en mælt er fyrir um, skaltu hafa samband við lækni eða fara strax á sjúkrahús. Taktu lyfjapakkinguna og þennan fylgiseðil með þér.

Ef gleymist að taka Zeposia

- Ef þú gleymir einum eða fleiri skömmtum á fyrstu 14 dögum eftir að meðferð með Zeposia var hafin, skaltu ræða við lækinn um hvernig hefja skuli meðferðina að nýju.
- Ef þú gleymir skammti af Zeposia eftir fyrstu 14 daga Zeposia meðferðar, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Hins vegar, ef þú gleymir skammtinum allan daginn, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Zeposia

- Ekki hætta að taka Zeposia án þess að ræða fyrst við lækinn.
- Leitaðu ráða hjá læknum um hvernig þú eigir að hefja meðferðina að nýju ef þú hefur hætt að taka Zeposia:
 - í 1 eða fleiri daga á fyrstu 14 dögum meðferðarinnar
 - í fleiri en 7 samfellda daga á milli meðferðardaga 15 og 28
 - í fleiri en 14 samfellda daga eftir meðferðardag 28.

Þú þarft að byrja aftur á „upphafspakkingu meðferðarinnar“.

Zeposia verður til staðar í líkamanum í allt að 3 mánuði eftir að þú hættir að nota það. Fjöldi hvítu blóðkornanna (eítílfrumnafjöldinn) gæti einnig haldist lítill á þessum tíma og aukaverkanirnar sem lýst er í þessum fylgiseðli geta ennþá komið fyrir (sjá kafla 2 og „Hugsanlegar aukaverkanir“ í kafla 4).

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú heldur að MS-sjúkdómurinn hafi versnað eftir að þú hættir meðferð með Zeposia.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita tafarlaust ef þú tekur eftir einhverjum af þeim alvarlegu aukaverkunum sem taldar eru upp hér á eftir:

- **Algengar:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum
 - hægur hjartsláttur
 - þvagfærasýking
 - hækkun á blóðþrýstingi
- **Sjaldgæfar:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum
 - ofnæmisviðbrögð, einkennin geta m.a. verið útbrot
 - óskýr sjón (sjónudepilsbjúgur)
- **Mjög sjaldgæfar:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum
 - sýking í heila sem nefnist ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga (sjá kafla 2).
 - lifrarskaði

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:

- **Mjög algengar:** geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum
 - sýkingar í nefi eða nös, nefholi, munni, hálsi (koki) eða barkakýli af völdum veira
 - lítið magn af einni tegund hvítra blóðkorna sem kallast eitilfrumur
- **Algengar:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum
 - bólga í hálsi (kokbólga)
 - öndunarfærasýking af völdum veira (vísbending um lungnasýkingu)
 - ristill (herpes zoster)
 - áblástur (herpes simplex)
 - höfuðverkur
 - lækun á blóðþrýstingi
 - þroti, einkum á ökkum og fótum, vegna vökvasöfnunar (útvefjabjúgur)
 - hækkuð gildi lifrarsíma eða gallrauða í blóðprufum (vísbending um lifrervandamál) eða gulur litur á húð, slímhúð eða augum gallrauðadreyri eða aukin gildi gallrauða í blóði (gula)
 - afbrigðileiki í lungum sem getur valdið mæði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Zeposia

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið við lægri hita en 25°C.
- Ekki skal nota lyfið ef vart verður við skemmdir eða merki um að átt hafi verið við þakninguna.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Þakningar og aðrar upplýsingar

Zeposia inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ozanimod.
 - *Zeposia 0,23 mg hörð hylki*
Hvert hart hylki inniheldur 0,23 mg af ozanimodi (sem hýdróklóríð).
 - *Zeposia 0,46 mg hörð hylki*
Hvert hart hylki inniheldur 0,46 mg af ozanimodi (sem hýdróklóríð).
 - *Zeposia 0,92 mg hörð hylki*
Hvert hart hylki inniheldur 0,92 mg af ozanimodi (sem hýdróklóríð).
- Önnur innihaldsefni eru
 - *Innihald hylkis:*
Örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, kroskarmellósanatríum, magnesíumsterat.
 - *Hylkisskel:*
 - Hvert 0,23 mg hylki inniheldur gelatín, títantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172) og rautt járnnoxíð (E172).

- Hvert 0,46 mg hylki inniheldur gelatín, títantvíoxíð (E171), gult járnoxíð (E172), svart járnoxíð (E172) og rautt járnoxíð (E172).
- Hvert 0,92 mg hylki inniheldur gelatín, títantvíoxíð (E171), gult járnoxíð (E172) og rautt járnoxíð (E172).
- *Prentblek*: svart járnoxíð (E172), gljálakk (E904), própýlenglýkól (E1520), óblönduð ammoníumlausn (E527), kalíumhýdroxíð (E525)

Lýsing á útliti Zeposia og pakkningastærðir

- Zeposia 0,23 mg, 14,3 mm hart hylki er með ljósgrátt, ógegnsett lok og botn með áprentuðu „OZA“ með svörtu bleki á lokinu og „0.23 mg“ á botninum.
- Zeposia 0,46 mg, 14,3 mm hart hylki er með appelsínugult, ógegnsett lok og ljósgráan botn með áprentuðu „OZA“ með svörtu bleki á lokinu og „0.46 mg“ á botninum.
- Zeposia 0,92 mg, 14,3 mm hart hylki er með appelsínugult, ógegnsett lok og botn með áprentuðu „OZA“ með svörtu bleki á lokinu og „0.92 mg“ á botninum.

Pakkningastærðir

- Upphafspakkning meðferðar er veskispakkning sem inniheldur 7 hörð hylki: 4 x 0,23 mg hörð hylki og 3 x 0,46 mg hörð hylki.
- Viðhaldspakkning inniheldur 28 x 0,92 mg hörð hylki eða 98 x 0,92 mg hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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

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

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Nálgast má ítarlegar upplýsingar um lyfið með því að skanna QR-kóðann á ytri umbúðunum með snjallsíma. Sömu upplýsingar liggja einnig fyrir á eftirfarandi vefslóð: www.zeposia-eu-pil.com og á vef Lyfjastofnunar: www.serlyfjaskra.is.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUE fyrir ozanimod eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi tiltækra gagna um ónæmisendurvirkjunarheilkenni í vísindaskrifum og í ljósi sennilegs verkunarháttar telur PRAC að orsakasamband á milli ozanimods og ónæmisendurvirkjunarheilkennis sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC ályktar að gera skula viðeigandi breytingar á lyfjaupplýsingunum lyfja sem innihalda ozanimod.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir ozanimod telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda ozanimod sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.