

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zeposia 0,23 mg capsule rigide
Zeposia 0,46 mg capsule rigide
Zeposia 0,92 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zeposia 0,23 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene ozanimod cloridrato equivalente a 0,23 mg di ozanimod.

Zeposia 0,46 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene ozanimod cloridrato equivalente a 0,46 mg di ozanimod.

Zeposia 0,92 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene ozanimod cloridrato equivalente a 0,92 mg di ozanimod.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Zeposia 0,23 mg capsule rigide

Capsula rigida opaca di colore grigio chiaro, di 14,3 mm, con “OZA” impresso in inchiostro nero sulla testa e “0.23 mg” sul corpo.

Zeposia 0,46 mg capsule rigide

Capsula rigida con corpo opaco di colore grigio chiaro e testa opaca di colore arancione, di 14,3 mm, con “OZA” impresso in inchiostro nero sulla testa e “0.46 mg” sul corpo.

Zeposia 0,92 mg capsule rigide

Capsula rigida opaca di colore arancione, di 14,3 mm, con “OZA” impresso in inchiostro nero sulla testa e “0.92 mg” sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sclerosi multipla

Zeposia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia in fase attiva, come definito da caratteristiche cliniche o di imaging.

Colite ulcerosa

Zeposia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa (CU) in fase attiva di grado da moderato a severo che hanno avuto una risposta inadeguata, una perdita di risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o ad un agente biologico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione della sclerosi multipla (SM) o della colite ulcerosa (CU).

Posologia

Il regime di aumento graduale della dose iniziale di ozanimod deve essere seguito dal giorno 1 al giorno 7 ed è illustrato di seguito nella Tabella 1. Dopo i 7 giorni di aumento graduale della dose, la dose raccomandata è di 0,92 mg di ozanimod una volta al giorno, a partire dal giorno 8.

Tabella 1: Regime di aumento graduale della dose

Giorni 1-4	0,23 mg una volta al giorno
Giorni 5-7	0,46 mg una volta al giorno
Giorno 8 e successivamente	0,92 mg una volta al giorno

Ripresa della terapia dopo l'interruzione del trattamento

Lo stesso regime di aumento graduale della dose descritto nella Tabella 1 è raccomandato in caso di interruzione del trattamento per:

- 1 giorno o più durante i primi 14 giorni di trattamento
- più di 7 giorni consecutivi tra il giorno 15 e il giorno 28 di trattamento
- più di 14 giorni consecutivi dopo il giorno 28 di trattamento.

Qualora la durata dell'interruzione del trattamento sia inferiore a quanto sopra riportato, il trattamento deve continuare con la dose successiva, come previsto.

Popolazioni speciali

Adulti di età superiore ai 55 anni e popolazione anziana

I dati disponibili riguardo ai pazienti con SMRR di età > 55 anni e ai pazienti con CU di età \geq 65 anni sono limitati. Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età superiore ai 55 anni. Si deve usare cautela nei pazienti con SM di età superiore ai 55 anni e nei pazienti con CU di età superiore ai 65 anni in considerazione dei dati disponibili limitati e del potenziale aumento del rischio di reazioni avverse in questa popolazione, in particolare con il trattamento a lungo termine (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

Ai pazienti con compromissione epatica cronica lieve o moderata (Child-Pugh classe A o B) si raccomanda di completare il regime di aumento graduale della dose di 7 giorni e successivamente assumere 0,92 mg a giorni alterni (vedere paragrafo 5.2).

Ozanimod non è stato valutato in pazienti con compromissione epatica severa. Pertanto, i pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) non devono essere trattati con ozanimod (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Zeposia nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le capsule possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Stato di immunodeficienza che predispone a infezioni opportunistiche sistemiche (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti che nei 6 mesi precedenti hanno avuto infarto miocardico (MI), angina instabile, ictus, attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata che ha richiesto il ricovero ospedaliero o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la New York Heart Association (NYHA).
- Pazienti con anamnesi o presenza di blocco atrioventricolare (AV) di secondo grado di tipo II o blocco AV di terzo grado o sindrome del seno malato, a meno che non abbiano un pacemaker in funzione.
- Infezioni severe in atto, infezioni croniche in atto quali epatite e tubercolosi (vedere paragrafo 4.4).
- Tumori maligni in atto.
- Compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C).
- Durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Bradiaritmia

Inizio del trattamento con ozanimod

Prima di iniziare il trattamento con ozanimod, un elettrocardiogramma (ECG) deve essere richiesto in tutti i pazienti al fine di rilevare eventuali anomalie cardiache preesistenti. In pazienti con determinate patologie preesistenti si raccomanda il monitoraggio della prima dose (vedere di seguito).

L'inizio del trattamento con ozanimod può provocare riduzioni transitorie della frequenza cardiaca (FC) (vedere paragrafi 4.8 e 5.1) e pertanto, il regime di aumento graduale della dose iniziale deve essere seguito per raggiungere la dose di mantenimento (0,92 mg) al giorno 8 (vedere paragrafo 4.2).

Dopo la dose iniziale di ozanimod 0,23 mg, la riduzione della FC ha avuto inizio alla quarta ora, con riduzione media massima alla quinta ora per ritornare a valori prossimi al basale alla sesta ora. Con la continuazione dell'aumento graduale della dose non vi sono state diminuzioni clinicamente rilevanti della FC. Non è stata osservata una frequenza cardiaca inferiore a 40 battiti al minuto. Se necessario, la riduzione della FC indotta da ozanimod è reversibile con dosi parenterali di atropina o isoprenalina.

Si deve usare cautela nell'iniziare ozanimod in pazienti sottoposti a trattamento con un beta-bloccante o un bloccante dei canali del calcio (ad esempio, diltiazem e verapamil), a causa dei potenziali effetti additivi sulla riduzione della FC. Il trattamento con beta-bloccanti e bloccanti dei canali del calcio può essere iniziato in pazienti che ricevono dosi stabili di ozanimod.

La co-somministrazione di ozanimod in pazienti trattati con un beta-bloccante in associazione con un bloccante dei canali del calcio non è stata studiata (vedere paragrafo 4.5).

Monitoraggio della prima dose in pazienti con determinate patologie cardiache preesistenti

A causa del rischio di diminuzioni transitorie della FC con l'inizio del trattamento con ozanimod, un monitoraggio di 6 ore dopo la prima dose per rilevare eventuali segni e sintomi di bradicardia sintomatica è raccomandato nei pazienti con FC a riposo < 55 bpm, blocco AV di secondo grado [tipo I di Mobitz] o anamnesi positiva per infarto miocardico o insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti devono essere monitorati con misurazione del battito e della pressione arteriosa ogni ora durante questo periodo di 6 ore. Prima e al termine di questo periodo di 6 ore si raccomanda di effettuare un ECG.

Un monitoraggio supplementare è raccomandato nei pazienti se a 6 ore dopo la dose:

- la frequenza cardiaca è inferiore a 45 bpm
- la frequenza cardiaca è al valore più basso dopo la somministrazione, il che suggerisce la possibilità che la riduzione massima della FC non si sia ancora verificata
- vi è evidenza di nuova insorgenza di blocco AV di secondo grado o superiore all'ECG eseguito 6 ore dopo la somministrazione
- intervallo QTc \geq 500 ms

In questi casi si deve iniziare una gestione appropriata e l'osservazione deve essere continuata fino alla risoluzione dei sintomi/risultati. Se è necessario un trattamento medico, il monitoraggio deve proseguire durante la notte e il monitoraggio di 6 ore deve essere ripetuto dopo la seconda dose di ozanimod.

Si deve consultare un cardiologo prima di iniziare il trattamento con ozanimod nei pazienti che presentano le caratteristiche seguenti al fine di decidere se sia sicuro iniziare il trattamento con ozanimod e per stabilire la strategia di monitoraggio più adatta:

- anamnesi positiva per arresto cardiaco, patologia cerebrovascolare, ipertensione non controllata o apnea del sonno severa non trattata, anamnesi positiva per sincope o bradicardia sintomatica ricorrente;
- prolungamento significativo dell'intervallo QT preesistente (QTc maggiore di 500 ms) o altri rischi di prolungamento del QT, e pazienti trattati con medicinali diversi da beta-bloccanti e bloccanti dei canali del calcio che possono potenziare la bradicardia;
- i pazienti trattati con medicinali antiaritmici di classe Ia (ad esempio, chinidina, disopiramide) o di classe III (ad esempio, amiodarone, sotalolo), che sono stati associati a casi di torsioni di punta in pazienti con bradicardia, non sono stati studiati con ozanimod.

Danno epatico

Nei pazienti trattati con ozanimod sono stati segnalati aumenti delle aminotransferasi, della gamma-glutamiltransferasi (GGT) e della bilirubina (vedere paragrafo 4.8).

Nella fase successiva all'immissione in commercio, nei pazienti trattati con ozanimod si è verificato danno epatico clinicamente significativo. Segni di danno epatico, inclusi aumento degli enzimi epatici sierici e aumento della bilirubina totale, si sono manifestati già dieci giorni dopo la prima dose. Un danno epatico severo può rendere necessario un trapianto di fegato (vedere paragrafo 4.8).

Prima dell'inizio del trattamento con ozanimod devono essere disponibili i valori recenti (cioè rilevati negli ultimi 6 mesi) dei livelli di transaminasi e bilirubina. In assenza di sintomi clinici, i livelli delle transaminasi epatiche e della bilirubina devono essere monitorati ai mesi 1, 3, 6, 9 e 12 durante la terapia e in seguito periodicamente. Se le transaminasi epatiche raggiungono valori oltre 5 volte il limite superiore della norma (ULN), si deve istituire un monitoraggio più frequente che includa la bilirubina sierica e la fosfatasi alcalina (ALP). Se si confermano valori delle transaminasi epatiche oltre 5 volte l'ULN, o almeno pari a 3 volte l'ULN associati a un aumento della bilirubina sierica superiore a 2 volte l'ULN, il trattamento con ozanimod deve essere sospeso e ripreso solo quando tali valori saranno tornati alla normalità (anche nei casi in cui venga individuata una causa alternativa della disfunzione epatica).

Nei pazienti che sviluppano sintomi indicativi di disfunzione epatica, come nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, stanchezza, anoressia o ittero e/o urine scure, devono essere controllati i livelli degli enzimi epatici e, qualora sia confermato un danno epatico significativo, il trattamento con ozanimod deve essere interrotto. La terapia potrà essere ripresa, qualora sia determinata una causa

diversa per il danno epatico e in funzione dei benefici della ripresa della terapia per il paziente rispetto ai rischi di ricomparsa della disfunzione epatica.

Nei pazienti con epatopatia preesistente il rischio di aumento degli enzimi epatici durante il trattamento con ozanimod può essere più elevato (vedere paragrafo 4.2).

Ozanimod non è stato studiato in pazienti con danno epatico severo preesistente (Child-Pugh classe C) e non deve essere usato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Effetti immunosoppressivi

Ozanimod ha un effetto immunosoppressivo che predispone i pazienti al rischio di infezione, incluse le infezioni opportunistiche, e può aumentare il rischio di sviluppare tumori maligni, compresi quelli cutanei. I medici devono monitorare attentamente i pazienti, in particolare quelli che presentano patologie concomitanti o fattori noti, come ad esempio una precedente terapia immunosoppressiva. Se sospetta questo rischio, il medico deve considerare l'interruzione del trattamento su base individuale (vedere paragrafo 4.3).

Infezioni

Ozanimod provoca una riduzione media della conta linfocitaria nel sangue periferico a circa il 45% dei valori basali a causa della ritenzione reversibile dei linfociti nei tessuti linfoidi. Ozanimod può, pertanto, aumentare la predisposizione alle infezioni (vedere paragrafo 4.8).

Prima di iniziare il trattamento con ozanimod, deve essere disponibile un esame emocromocitometrico (CBC) recente (ossia eseguito negli ultimi 6 mesi o dopo l'interruzione della precedente terapia per la SM o la CU), compresa la conta linfocitaria.

Sono inoltre raccomandate valutazioni periodiche del CBC durante il trattamento. Una conta linfocitaria assoluta $< 0,2 \times 10^9/L$, se confermata, deve portare all'interruzione della terapia con ozanimod fino al ritorno di tale livello a un valore $> 0,5 \times 10^9/L$, quando si può prendere in considerazione la ripresa del trattamento.

Nei pazienti con qualsiasi infezione in corso, l'inizio della somministrazione di ozanimod deve essere rinviato fino alla risoluzione dell'infezione.

I pazienti devono essere istruiti a segnalare tempestivamente i sintomi di infezione al proprio medico. Strategie diagnostiche e terapeutiche efficaci devono essere attuate nei pazienti che durante la terapia presentano sintomi di infezione. Se un paziente sviluppa un'infezione grave, si deve considerare la sospensione del trattamento con ozanimod.

Poiché l'eliminazione di ozanimod dopo l'interruzione del trattamento può richiedere fino a 3 mesi, il monitoraggio delle infezioni deve continuare per tutto questo periodo.

Trattamento precedente e concomitante con terapie antineoplastiche, immunosoppressive non a base di corticosteroidi o immunomodulatorie

Negli studi clinici condotti nella SM e nella CU, i pazienti trattati con ozanimod non dovevano ricevere terapie concomitanti antineoplastiche, immunosoppressive non a base di corticosteroidi (ad es. azatioprina e 6-mercaptopurina nella CU) o immunomodulatorie utilizzate per il trattamento della SM e della CU. L'uso concomitante di ozanimod con una qualsiasi di queste terapie aumenterebbe il rischio di immunosoppressione e deve essere evitato.

Negli studi clinici sulla CU, l'uso concomitante di corticosteroidi era consentito e non è sembrato influire sulla sicurezza o sull'efficacia di ozanimod, tuttavia, i dati a lungo termine sull'uso concomitante di ozanimod e di corticosteroidi sono ancora limitati. Nel passaggio da medicinali immunosoppressori a ozanimod si devono considerare l'emivita e il meccanismo d'azione per evitare un effetto immunitario additivo riducendo al contempo il rischio di riattivazione della malattia.

In genere, il trattamento con ozanimod può essere iniziato immediatamente dopo l'interruzione dell'interferone (IFN) o del glatiramer.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)

La PML è un'infezione virale opportunistica del cervello causata dal virus di John Cunningham (JCV) che si manifesta in genere nei pazienti immunocompromessi e che può avere un esito fatale o provocare disabilità severa. La PML è stata riportata in pazienti trattati con ozanimod (vedere paragrafo 4.8). L'infezione da JCV con conseguente PML è stata associata ad alcuni fattori di rischio (ad esempio, politerapia con immunosoppressori, pazienti gravemente immunocompromessi). I sintomi tipici associati alla PML sono diversi, progrediscono da giorni a settimane e comprendono debolezza progressiva di un lato del corpo o scarsa coordinazione degli arti, disturbi della vista e alterazioni del pensiero, della memoria e dell'orientamento che provocano confusione e cambiamenti della personalità.

I medici devono prestare attenzione ai sintomi clinici o ai risultati della risonanza magnetica (RM) che possono essere indicativi di PML. I risultati della RM possono essere evidenti prima dei segni o dei sintomi clinici. In caso di sospetta PML, il trattamento con ozanimod deve essere sospeso fino a quando non sia stata esclusa tale eventualità. In caso di conferma, il trattamento con ozanimod deve essere interrotto.

La sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (IRIS) è stata riportata in pazienti con SM trattati con modulatori dei recettori di S1P, che hanno sviluppato PML e successivamente hanno interrotto il trattamento. L'IRIS si manifesta come un declino clinico delle condizioni del paziente che può essere rapido, può portare a gravi complicanze neurologiche o alla morte ed è spesso associato a cambiamenti caratteristici nella RM. Il tempo di insorgenza dell'IRIS nei pazienti con PML è stato di solito da settimane a mesi dopo la sospensione del modulatore del recettore di S1P. È necessario monitorare lo sviluppo dell'IRIS e trattare adeguatamente l'infiammazione associata.

Vaccinazioni

Non sono disponibili dati clinici sull'efficacia e sulla sicurezza delle vaccinazioni nei pazienti trattati con ozanimod. L'uso di vaccini vivi attenuati deve essere evitato durante il trattamento con ozanimod e nei 3 mesi successivi.

Se è richiesta la vaccinazione con vaccini vivi attenuati, questi ultimi devono essere somministrati almeno 1 mese prima dell'inizio del trattamento con ozanimod. Nei pazienti senza immunità documentata al virus varicella-zoster (VZV) si raccomanda la vaccinazione anti-VZV prima di iniziare il trattamento con ozanimod.

Neoplasie cutanee

Metà delle neoplasie segnalate con ozanimod negli studi clinici controllati di fase 3 sulla SM era costituita da tumori cutanei maligni non-melanoma, laddove il carcinoma basocellulare ha rappresentato la neoplasia cutanea più comune ed è stato segnalato con tassi di incidenza simili nei gruppi trattati con ozanimod (0,2%, 3 pazienti) e IFN β -1a (0,1%, 1 paziente) combinati.

Nei pazienti trattati con ozanimod negli studi clinici controllati sulla CU, un paziente (0,2%) ha sviluppato un carcinoma a cellule squamose della pelle, nel periodo di induzione, e un paziente (0,4%) ha sviluppato un carcinoma basocellulare, nel periodo di mantenimento. Non vi sono stati casi nei pazienti trattati con placebo.

Dato il potenziale rischio di neoplasie cutanee maligne, i pazienti trattati con ozanimod devono essere avvertiti di non esporsi alla luce solare senza protezione. Questi pazienti non devono essere sottoposti a fototerapia concomitante con radiazioni UVB o fotochemioterapia PUVA.

Edema maculare

Edema maculare con o senza sintomi visivi è stato osservato con ozanimod (vedere paragrafo 4.8) in pazienti con fattori di rischio preesistenti o condizioni di comorbilità.

I pazienti con anamnesi positiva per uveite o diabete mellito o retinopatia di base/coesistente presentano un rischio maggiore di edema maculare (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti con diabete mellito, uveite o anamnesi positiva per retinopatia si raccomanda una valutazione oftalmologica prima di iniziare il trattamento con ozanimod, nonché valutazioni di follow-up durante la terapia.

I pazienti che presentano sintomi visivi di edema maculare devono essere sottoposti a valutazione e, in caso di conferma, il trattamento con ozanimod deve essere interrotto. La decisione in merito alla ripresa del trattamento con ozanimod dopo la risoluzione dei sintomi deve tener conto dei potenziali benefici e rischi per il singolo paziente.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES)

La PRES è una sindrome caratterizzata dalla comparsa improvvisa di cefalea severa, confusione, crisi convulsive e perdita della vista. I sintomi della PRES sono in genere reversibili, ma possono evolvere in ictus ischemico o emorragia cerebrale. Negli studi clinici controllati condotti con ozanimod sulla SM, un caso di PRES è stato riferito in un paziente affetto da sindrome di Guillain-Barré. In caso di sospetta PRES, il trattamento con ozanimod deve essere interrotto.

Effetti sulla pressione arteriosa

Negli studi clinici controllati sulla SM e sulla CU, l'ipertensione è stata segnalata con maggiore frequenza nei pazienti trattati con ozanimod, rispetto ai pazienti trattati con IFN β -1a per via intramuscolare (i.m.) (SM) o placebo (CU), e nei pazienti sottoposti a trattamento concomitante con ozanimod e SSRI o SNRI (vedere paragrafo 4.8). La pressione arteriosa deve essere monitorata regolarmente durante il trattamento con ozanimod.

Effetti respiratori

Ozanimod deve essere usato con cautela nei pazienti con patologia respiratoria severa, fibrosi polmonare e broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Medicinali concomitanti

La co-somministrazione di inibitori delle monoaminossidasi (MAO) o di un induttore del CYP2C8 (rifampicina) con ozanimod non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Donne in età fertile

A causa del rischio per il feto, ozanimod è controindicato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci. Prima di iniziare il trattamento, le donne in età fertile devono essere informate di questo rischio per il feto, devono risultare negative al test di gravidanza e devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e nei 3 mesi successivi all'interruzione del trattamento (vedere paragrafi 4.3 e 4.6 e le informazioni contenute nella Lista di controllo per gli operatori sanitari).

Ritorno dell'attività della malattia nella SM dopo l'interruzione di ozanimod

Una severa esacerbazione della malattia, incluso il *rebound* della malattia, è stata segnalata in casi rari dopo l'interruzione di un altro modulatore del recettore S1P. Nello studio di estensione a lungo termine con ozanimod, dopo l'interruzione permanente di ozanimod sono state segnalate recidive cliniche nel 3,3% dei pazienti, nessuna con una severa esacerbazione della malattia o un severo

aumento della disabilità. I pazienti devono essere monitorati per il ritorno dell'attività della malattia dopo l'interruzione di ozanimod, e un trattamento appropriato deve essere istituito, se necessario.

Dopo l'interruzione di ozanimod in caso di PML, si raccomanda di monitorare i pazienti per lo sviluppo della sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (PML-IRIS) (vedere "Leucoencefalopatia multifocale progressiva" sopra).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Contenuto di potassio

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per capsula, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Terapie antineoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive non a base di corticosteroidi

Le terapie antineoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive non a base di corticosteroidi non devono essere co-somministrate, a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Vaccinazione

Durante il trattamento con ozanimod e nei 3 mesi successivi la sua interruzione, la vaccinazione può essere meno efficace. L'uso di vaccini vivi attenuati può comportare il rischio di infezioni e deve pertanto essere evitato durante e fino a 3 mesi dopo il trattamento con ozanimod (vedere paragrafo 4.4).

Effetto degli inibitori delle monoaminossidasi (MAO) su ozanimod

Il potenziale di interazione clinica con gli inibitori delle MAO non è stato studiato. Tuttavia, la co-somministrazione di inibitori delle monoaminossidasi B (MAO-B) può ridurre l'esposizione dei principali metaboliti attivi, con conseguente possibile riduzione della risposta clinica. La co-somministrazione di inibitori delle MAO (ad esempio, selegilina, fenelzina) e ozanimod non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Effetto degli induttori del CYP2C8 su ozanimod

La co-somministrazione di rifampicina (un forte induttore del CYP3A e della P-gp e moderato induttore del CYP2C8) 600 mg una volta al giorno allo stato stazionario e di una dose singola di ozanimod 0,92 mg ha ridotto l'esposizione (AUC) dei principali metaboliti attivi di circa il 60% mediante induzione del CYP2C8, il che può provocare una riduzione della risposta clinica. La co-somministrazione di induttori del CYP2C8 (ossia rifampicina) e ozanimod non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di ozanimod sui medicinali che rallentano la frequenza cardiaca o la conduzione atrioventricolare (ad esempio, beta-bloccanti o bloccanti dei canali del calcio)

Nei soggetti sani, una dose singola di ozanimod 0,23 mg con propranololo, ad azione prolungata allo stato stazionario, 80 mg una volta al giorno, o diltiazem 240 mg una volta al giorno, non ha comportato ulteriori variazioni clinicamente significative nella frequenza cardiaca e nell'intervallo PR, rispetto al propranololo o al diltiazem da soli. Si deve usare cautela nell'iniziare il trattamento con ozanimod nei pazienti sottoposti a trattamento con un beta-bloccante o un bloccante dei canali del

calcio (vedere paragrafo 4.4). I pazienti trattati con altri medicinali che inducono bradicardia e con medicinali antiaritmici (che sono stati associati a casi di torsioni di punta in pazienti con bradicardia) non sono stati studiati con ozanimod.

Effetto degli inibitori del CYP2C8 su ozanimod

La co-somministrazione di gemfibrozil (un forte inibitore del CYP2C8) 600 mg due volte al giorno allo stato stazionario e di una dose singola di ozanimod 0,46 mg ha aumentato l'esposizione (AUC) dei principali metaboliti attivi di circa il 47%-69%. Occorre prestare attenzione all'uso concomitante di ozanimod con forti inibitori del CYP2C8 (ad es. gemfibrozil, clopidogrel).

Effetto degli inibitori della proteina di resistenza del cancro alla mammella (BCRP) su ozanimod

La co-somministrazione di ozanimod con ciclosporina, un forte inibitore della BCRP, non ha avuto effetti sull'esposizione a ozanimod e ai suoi principali metaboliti attivi (CC112273 e CC1084037).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne

Zeposia è controindicato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.3). Pertanto, prima di iniziare il trattamento nelle donne in età fertile, un test di gravidanza con esito negativo deve essere confermato e ripetuto a opportuni intervalli. Esse devono ricevere consulenza riguardo al rischio per il feto. Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con ozanimod e per 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Misure specifiche sono riportate anche nella Lista di controllo per gli operatori sanitari. Queste misure devono essere attuate prima di prescrivere ozanimod a pazienti di sesso femminile e durante il trattamento.

Quando si interrompe la terapia con ozanimod per programmare una gravidanza, si deve considerare il possibile ritorno dell'attività della malattia (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di ozanimod in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, incluse perdita fetale e anomalie, in particolare malformazioni dei vasi sanguigni, edema generalizzato (anasarca), malposizione testicolare e vertebrale (vedere paragrafo 5.3). È noto che la sfingosina-1-fosfato è coinvolta nella formazione vascolare durante l'embriogenesi (vedere paragrafo 5.3).

Pertanto, Zeposia è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Zeposia deve essere interrotto 3 mesi prima di programmare una gravidanza (vedere paragrafo 4.4). Se una donna inizia una gravidanza nel corso del trattamento, la terapia con Zeposia deve essere interrotta. Deve essere fornita una consulenza medica riguardo al rischio di effetti dannosi per il feto associati al trattamento e devono essere eseguiti esami ecografici.

Allattamento

Ozanimod/metaboliti sono escreti nel latte degli animali trattati durante l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). A causa delle potenziali reazioni avverse gravi a ozanimod/metaboliti nei lattanti, le donne trattate con ozanimod non devono allattare con latte materno.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità negli esseri umani. Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Zeposia non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono nasofaringite (12,3%), alanina aminotransferasi (ALT) aumentata (5%) e gamma-glutamiltransferasi (GGT) aumentata (5,4%). L'inizio della somministrazione di ozanimod può provocare una bradicardia transitoria che di solito si risolve entro la fine della prima settimana. Altre reazioni avverse serie includono infezioni opportunistiche gravi (nei pazienti trattati con ozanimod è stata segnalata PML), edema maculare (vedere paragrafo 4.4), ipertensione e rari casi di danno epatico clinicamente significativo (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento erano correlate ad aumenti degli enzimi epatici (1,1%) negli studi clinici sulla SM. Negli studi clinici controllati sulla CU si sono verificati aumenti degli enzimi epatici che hanno portato all'interruzione del trattamento nello 0,4% dei pazienti.

Il profilo di sicurezza complessivo è risultato simile per i pazienti con sclerosi multipla e i pazienti con colite ulcerosa.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate nei pazienti trattati con ozanimod negli studi clinici sulla SM e sulla CU e nell'esperienza successiva all'immissione in commercio, incluse le segnalazioni spontanee, sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza per tutte le reazioni avverse. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi e classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

La frequenza è definita come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1\,000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$).

Tabella 2: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Nasofaringite
	Comune	Faringite
		Infezione virale delle vie respiratorie*****
		Infezione delle vie urinarie*****
		Herpes zoster*****
	Raro	Herpes simplex*****
		Leucoencefalopatia multifocale progressiva
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Linfopenia****
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità (incluse eruzione cutanea e orticaria*)
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie dell'occhio	Non comune	Edema maculare**
Patologie cardiache	Comune	Bradycardia*****

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione*†,****
		Ipotensione ortostatica
Patologie epatobiliari	Comune	Alanina aminotransferasi aumentata*****
		Gamma-glutamiltransferasi aumentata*****
	Raro	Bilirubina ematica aumentata*****
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Danno epatico ****
Esami diagnostici	Comune	Test di funzione polmonare anormale***,****

* Almeno una di queste reazioni avverse è stata segnalata come grave

† Comprende ipertensione, ipertensione essenziale e pressione arteriosa aumentata (vedere paragrafo 4.4).

** Per pazienti con fattori preesistenti (vedere paragrafo 4.4)

*** Compresi test di funzionalità polmonare diminuito, spirometria anormale, capacità vitale forzata diminuita, capacità di diffusione del monossido di carbonio diminuita, volume espiratorio forzato ridotto

**** Reazioni avverse da segnalazioni successive all'immissione in commercio

***** Vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Enzimi epatici elevati

Negli studi clinici sulla SM, aumenti dell'ALT fino a 5 volte il limite superiore della norma (ULN) o maggiori si sono verificati nell'1,6% dei pazienti trattati con ozanimod 0,92 mg e nell'1,3% dei pazienti trattati con IFN β-1a i.m. Aumenti pari a 3 volte l'ULN o maggiori si sono verificati nel 5,5% dei pazienti trattati con ozanimod e nel 3,1% dei pazienti trattati con IFN β-1a i.m. Il tempo mediano all'aumento pari a 3 volte l'ULN è stato di 6 mesi. La maggior parte dei pazienti (79%) ha continuato il trattamento con ozanimod, con ritorno dei valori a < 3 volte l'ULN entro circa 2-4 settimane. Ozanimod è stato interrotto per un aumento confermato maggiore di 5 volte l'ULN. Nel complesso, il tasso di interruzione dovuto ad aumenti degli enzimi epatici è stato dell'1,1% nei pazienti con SM trattati con ozanimod 0,92 mg e dello 0,8% nei pazienti trattati con IFN β-1a i.m.

Negli studi clinici sulla CU, durante il periodo di induzione, si sono verificati aumenti dell'ALT fino a 5 volte l'ULN o maggiori nello 0,9% dei pazienti trattati con ozanimod 0,92 mg e nello 0,5% dei pazienti trattati con placebo; nel periodo di mantenimento, gli aumenti si sono verificati rispettivamente nello 0,9% dei pazienti e in nessun paziente. Nel periodo di induzione, aumenti dell'ALT fino a 3 volte l'ULN o maggiori si sono verificati nel 2,6% dei pazienti affetti da CU trattati con ozanimod 0,92 mg e nello 0,5% dei pazienti trattati con placebo; nel periodo di mantenimento, tali aumenti si sono verificati rispettivamente nel 2,3% dei pazienti e in nessun paziente. Negli studi clinici controllati e non controllati sulla CU, la maggior parte dei pazienti (96%) con ALT superiore a 3 volte l'ULN ha continuato il trattamento con ozanimod, con ritorno dei valori a meno di 3 volte l'ULN entro circa 2-4 settimane.

Nel complesso, il tasso di interruzione dovuto ad aumenti degli enzimi epatici è stato dello 0,4% nei pazienti trattati con ozanimod 0,92 mg, e di nessun paziente tra quelli trattati con placebo negli studi clinici controllati sulla CU.

Nella fase successiva all'immissione in commercio è stato segnalato danno epatico severo (vedere paragrafo 4.4).

Bradiaritmia

Dopo la dose iniziale di ozanimod 0,23 mg, la massima diminuzione media rispetto al basale della FC in posizione seduta/supina si è verificata alla quinta ora del giorno 1 (diminuzione di 1,2 bpm negli studi clinici sulla SM e di 0,7 bpm negli studi clinici sulla CU), con ritorno a valori prossimi al basale alla sesta ora. Con il continuo aumento graduale della dose non vi sono state diminuzioni clinicamente rilevanti della FC.

Negli studi clinici sulla SM, la bradicardia è stata segnalata nello 0,5% dei pazienti trattati con ozanimod, rispetto allo 0% dei pazienti trattati con IFN β -1a i.m., il giorno dell'inizio del trattamento (giorno 1). Dopo il giorno 1, l'incidenza di bradicardia è stata dello 0,8% con ozanimod, rispetto allo 0,7% con IFN β -1a i.m. (vedere paragrafo 5.1). I pazienti che hanno manifestato bradicardia erano in genere asintomatici. Non è stata osservata una frequenza cardiaca inferiore a 40 battiti al minuto.

Negli studi clinici sulla SM, un blocco atrioventricolare di primo grado è stato segnalato nello 0,6% (5/882) dei pazienti trattati con ozanimod, rispetto allo 0,2% (2/885) dei pazienti trattati con IFN β -1a i.m. Dei casi segnalati con ozanimod, lo 0,2% è stato riferito il giorno 1 e lo 0,3% dopo il giorno 1.

Negli studi clinici sulla CU, durante il periodo di induzione, la bradicardia è stata segnalata il giorno di inizio del trattamento (giorno 1) nello 0,2% dei pazienti trattati con ozanimod e in nessuno dei pazienti trattati con placebo. Dopo il giorno 1, la bradicardia è stata segnalata nello 0,2% dei pazienti trattati con ozanimod. Durante il periodo di mantenimento non è stata segnalata bradicardia.

Aumento della pressione arteriosa

Negli studi clinici sulla SM, i pazienti trattati con ozanimod hanno manifestato un aumento medio di circa 1-2 mmHg della pressione sistolica, rispetto a IFN β -1a i.m., e di circa 1 mmHg della pressione diastolica, rispetto a IFN β -1a i.m. L'aumento della pressione sistolica è stato rilevato per la prima volta dopo circa 3 mesi dall'inizio del trattamento ed è rimasto stabile per tutta la sua durata. Eventi correlati all'ipertensione (ipertensione, ipertensione essenziale e aumento della pressione arteriosa) sono stati segnalati come reazione avversa nel 4,5% dei pazienti trattati con ozanimod 0,92 mg e nel 2,3% dei pazienti trattati con IFN β -1a i.m.

Negli studi clinici sulla CU, durante il periodo di induzione, i pazienti trattati con ozanimod hanno avuto un aumento medio di 1,4 mmHg della pressione sistolica rispetto al placebo (3,7 vs 2,3 mmHg) e di 1,7 mmHg della pressione diastolica rispetto al placebo (2,3 vs 0,6 mmHg). Durante il periodo di mantenimento, i pazienti trattati con ozanimod hanno avuto un aumento medio di 3,6 mmHg della pressione sistolica rispetto al placebo (5,1 vs 1,5 mmHg) e di 1,4 mmHg della pressione diastolica rispetto al placebo (2,2 vs 0,8 mmHg).

L'ipertensione è stata segnalata come reazione avversa nell'1,2% dei pazienti trattati con ozanimod 0,92 mg e in nessuno dei pazienti trattati con placebo, nel periodo di induzione. Nel periodo di mantenimento, l'ipertensione è stata segnalata nel 2,2% dei pazienti in ciascun braccio di trattamento. Una crisi ipertensiva è stata riportata in due pazienti trattati con ozanimod, che sono guariti senza l'interruzione del trattamento, e in un paziente trattato con placebo.

Riduzione della conta linfocitaria

Sono state rilevate conte leucocitarie inferiori a $0,2 \times 10^9/L$ nel 3,3% dei pazienti negli studi clinici sulla SM, nel 3% dei pazienti negli studi clinici controllati sulla CU, con ritorno in genere dei valori a più di $0,2 \times 10^9/L$ durante la continuazione del trattamento con ozanimod.

Infezioni

Negli studi clinici sulla SM, il tasso complessivo di infezioni (35%) con ozanimod 0,92 mg è stato simile a quello osservato con IFN β -1a i.m. Il tasso complessivo di infezioni gravi è risultato simile tra ozanimod (1%) e IFN β -1a i.m. (0,8%) negli studi clinici sulla SM.

Negli studi clinici sulla CU, durante il periodo di induzione, il tasso complessivo di infezioni e il tasso di infezioni gravi nei pazienti trattati con ozanimod o placebo sono risultati simili (rispettivamente 9,9% vs 10,7% e 0,8% vs 0,4%). Durante il periodo di mantenimento, il tasso complessivo di infezioni nei pazienti trattati con ozanimod è stato più elevato rispetto a quello dei pazienti trattati con placebo (23% vs 12%), e il tasso di infezioni gravi è risultato simile (0,9% vs 1,8%).

Ozanimod ha aumentato il rischio di infezioni da herpes, infezioni delle vie respiratorie superiori e infezioni delle vie urinarie.

Infezioni erpetiche

Negli studi clinici sulla SM, l'herpes zoster è stato segnalato come reazione avversa nello 0,6% dei pazienti trattati con ozanimod 0,92 mg e nello 0,2% dei pazienti trattati con IFN β -1a i.m.

Negli studi clinici sulla CU, l'herpes zoster è stato segnalato nello 0,4% dei pazienti trattati con ozanimod 0,92 mg e in nessuno dei pazienti che hanno ricevuto placebo nel periodo di induzione. Nel periodo di mantenimento, l'herpes zoster è stato riportato nel 2,2% nei pazienti trattati con ozanimod 0,92 mg e nello 0,4% dei pazienti che hanno ricevuto placebo. In nessuno di questi casi l'herpes è stato grave o disseminato.

Apparato respiratorio

Lievi riduzioni dose-dipendenti del volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV₁) e della capacità vitale forzata (FVC) sono state osservate con il trattamento con ozanimod. Ai mesi 3 e 12 di trattamento negli studi clinici sulla SM, le variazioni mediane rispetto al basale del FEV₁ (FVC) nel gruppo ozanimod 0,92 mg sono state pari rispettivamente a -0,07 L e -0,1 L (-0,05 L e -0,065 L), con variazioni rispetto al basale di minore entità nel gruppo IFN β -1a (FEV₁: -0,01 L e -0,04 L, FVC: 0,00 L e -0,02 L).

Analogamente agli studi clinici sulla SM, lievi riduzioni medie nei test della funzionalità polmonare sono state osservate con ozanimod, rispetto a placebo, (FEV1 e FVC) durante gli studi clinici sulla CU, nel periodo di induzione. Non si sono osservate ulteriori riduzioni con il trattamento a più lungo termine con ozanimod, nel periodo di mantenimento, e tali lievi riduzioni nei test della funzionalità polmonare sono state reversibili nei pazienti ri-randomizzati a placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nei pazienti con sovradosaggio di ozanimod si devono monitorare i segni e sintomi della bradicardia, anche con monitoraggio notturno. Sono richieste misurazioni regolari della FC e della pressione arteriosa e devono essere eseguiti ECG (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La riduzione della FC indotta da ozanimod è reversibile con atropina o isoprenalina per via parenterale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, modulatori del recettore della sfingosina-1-fosfato (S1P), codice ATC: L04AE02

Meccanismo d'azione

Ozanimod è un potente modulatore del recettore della sfingosina-1-fosfato (S1P), che si lega con elevata affinità ai recettori 1 e 5 della sfingosina-1-fosfato. Ozanimod ha attività minima o assente su S1P₂, S1P₃ e S1P₄. *In vitro* ozanimod e i suoi metaboliti attivi principali hanno dimostrato attività e selettività simili per S1P₁ e S1P₅. Il meccanismo mediante il quale ozanimod esercita i suoi effetti terapeutici nella SM e nella CU non è noto, ma può implicare la riduzione della migrazione dei linfociti nel sistema nervoso centrale (SNC) e nell'intestino.

La riduzione dei linfociti nella circolazione periferica indotta da ozanimod ha effetti differenziati sulle sottopolazioni leucocitarie, con maggiori diminuzioni nelle cellule coinvolte nella risposta

immunitaria adattativa. Ozanimod ha un impatto minimo sulle cellule coinvolte nella risposta immunitaria innata, che contribuiscono all'immunosorveglianza.

Nell'uomo ozanimod viene ampiamente metabolizzato per formare una serie di metaboliti attivi circolanti, inclusi due metaboliti principali (vedere paragrafo 5.2). Nell'uomo circa il 94% dell'esposizione ai principi attivi totali in circolo è rappresentato da ozanimod (6%) e dai due metaboliti principali CC112273 (73%) e CC1084037 (15%) (vedere paragrafo 5.2).

Effetti farmacodinamici

Riduzione dei linfociti nel sangue periferico

Negli studi clinici sulla SM controllati con farmaco attivo e sulla CU controllati con placebo, la conta linfocitaria media si è ridotta a circa il 45% del basale entro 3 mesi (conta linfocitaria media approssimativa pari a $0,8 \times 10^9/L$) ed è rimasta stabile durante il trattamento con ozanimod. Dopo l'interruzione di ozanimod 0,92 mg, il tempo mediano di recupero dei linfociti nel sangue periferico all'intervallo normale è stato di circa 30 giorni, con il ripristino dei valori normali entro 3 mesi in circa l'80%-90% dei pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Riduzione della calprotectina fecale (FCP)

Nei pazienti affetti da CU il trattamento con ozanimod ha determinato, durante il periodo di induzione, una riduzione del marker infiammatorio, la calprotectina fecale (FCP), che si è mantenuta per tutto il periodo di mantenimento.

Frequenza cardiaca e ritmo cardiaco

Ozanimod può causare una riduzione transitoria della frequenza cardiaca all'inizio del trattamento (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Questo effetto cronotropo negativo è correlato, dal punto di vista del meccanismo, all'attivazione dei canali del potassio di rettifica interna, accoppiati alla proteina G (GIRK), tramite la stimolazione dei recettori S1P₁ da parte di ozanimod e dei suoi metaboliti attivi, che provoca iperpolarizzazione cellulare e ridotta eccitabilità, con un effetto massimo sulla FC osservato entro 5 ore dalla somministrazione. A causa del suo antagonismo funzionale sui recettori S1P₁, un regime di aumento graduale della dose con ozanimod 0,23 mg, seguiti da 0,46 mg e 0,92 mg, desensibilizza successivamente i canali GIRK, fino a quando non viene raggiunta la dose di mantenimento. Dopo il periodo di aumento graduale della dose, con il proseguimento della somministrazione di ozanimod la FC ritorna ai valori del basale.

Potenziale prolungamento dell'intervallo QT

In uno studio sull'intervallo QT, randomizzato, controllato verso placebo e verso controllo positivo, utilizzando un regime di aumento graduale della dose di 14 giorni che prevedeva 0,23 mg/die per 4 giorni, 0,46 mg/die per 3 giorni, 0,92 mg/die per 3 giorni e 1,84 mg/die per 4 giorni in soggetti sani, non è stata osservata alcuna evidenza di prolungamento del QTc, come dimostrato dal limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC) unilaterale al 95% risultato inferiore a 10 ms. L'analisi della correlazione tra la concentrazione-QTc per ozanimod e i principali metaboliti attivi, CC112273 e CC1084037, sulla base dei dati di un altro studio di fase 1, ha dimostrato il limite superiore dell'IC al 95% per il QTc, derivato da modelli (corretto per il placebo e il basale) sotto 10 ms, alle concentrazioni massime raggiunte con dosi di ozanimod $\geq 0,92$ mg una volta al giorno.

Efficacia e sicurezza clinica

Sclerosi multipla

Ozanimod è stato valutato in due studi clinici di fase 3 randomizzati, in doppio cieco, doppio placebo, a gruppi paralleli, controllati con farmaco attivo, con disegno ed endpoint simili, in pazienti affetti da SM recidivante-remittente (SMRR). Lo Studio 1, SUNBEAM, era uno studio della durata di 1 anno in cui i pazienti hanno continuato il trattamento assegnato oltre il 12° mese fino al completamento dello studio da parte dell'ultimo paziente arruolato. Lo Studio 2, RADIANCE, era uno studio della durata di 2 anni.

La dose di ozanimod era di 0,92 mg e 0,46 mg somministrati per via orale una volta al giorno, con una dose iniziale di 0,23 mg i giorni 1-4, seguita da una dose incrementata a 0,46 mg i giorni 5-7 e poi dalla dose assegnata dal giorno 8 in avanti. La dose di IFN β -1a, il farmaco di confronto attivo, era di 30 mcg somministrati per via intramuscolare una volta alla settimana.

Entrambi gli studi includevano pazienti con malattia in fase attiva, definita come manifestazione di almeno una recidiva nell'anno precedente, o una recidiva nei due anni precedenti con evidenza di almeno una lesione captante gadolinio nell'anno precedente, e che avevano un punteggio alla scala EDSS (Expanded Disability Status Scale) compreso tra 0 e 5,0.

Valutazioni neurologiche sono state eseguite al basale, ogni 3 mesi e al momento di una sospetta recidiva. Risonanze magnetiche (RM) sono state eseguite al basale (Studi 1 e 2), a 6 mesi (SUNBEAM), a 1 anno (Studi 1 e 2) e a 2 anni (RADIANCE).

L'esito primario sia di SUNBEAM sia di RADIANCE era il tasso di recidive annualizzato (ARR) nell'arco del periodo di trattamento (minimo di 12 mesi) per SUNBEAM e di 24 mesi per RADIANCE. Le principali misure di esito secondarie comprendevano 1) il numero di lesioni iperintense nuove o in espansione in T2 alla RM nell'arco di 12 e 24 mesi; 2) il numero di lesioni captanti gadolinio in T1 alla RM a 12 e 24 mesi e 3) il tempo alla progressione della disabilità confermata, definita come aumento di almeno 1 punto rispetto all'EDSS basale sostenuto per 12 settimane. La progressione della disabilità confermata è stata valutata prospetticamente in un'analisi combinata degli Studi 1 e 2.

Nello studio SUNBEAM, 1.346 pazienti sono stati randomizzati a ricevere ozanimod 0,92 mg (n = 447), ozanimod 0,46 mg (n = 451) o IFN β -1a i.m. (n = 448); il 94% dei pazienti trattati con ozanimod 0,92 mg, il 94% dei pazienti trattati con ozanimod 0,46 mg e il 92% dei pazienti trattati con IFN β -1a i.m. hanno completato lo studio. Nello studio RADIANCE, 1.313 pazienti sono stati randomizzati a ricevere ozanimod 0,92 mg (n = 433), ozanimod 0,46 mg (n = 439) o IFN β -1a i.m. (n = 441); il 90% dei pazienti trattati con ozanimod 0,92 mg, l'85% dei pazienti trattati con ozanimod 0,46 mg e l'85% dei pazienti trattati con IFN β -1a i.m. hanno completato lo studio. I pazienti arruolati tra i 2 studi avevano un'età media di 35,5 anni (intervallo 18-55), il 67% era di sesso femminile, mentre il tempo medio dall'esordio dei sintomi della SM era di 6,7 anni. Il punteggio EDSS mediano al basale era di 2,5; circa un terzo dei pazienti era stato trattato con una terapia modificante la malattia (*Disease-Modifying Therapy*, DMT), prevalentemente interferone o glatiramer acetato. Al basale il numero medio di recidive nell'anno precedente era di 1,3 e il 45% dei pazienti presentava una o più lesioni captanti gadolinio in T1 (media 1,7).

I risultati degli studi SUNBEAM e RADIANCE sono riportati nella Tabella 3. L'efficacia è stata dimostrata per ozanimod 0,92 mg, con un effetto della dose osservato per gli endpoint dello studio illustrato nella Tabella 3. La dimostrazione dell'efficacia per 0,46 mg è stata meno solida, poiché questa dose non ha evidenziato un effetto significativo per l'endpoint primario nello studio RADIANCE, considerando la strategia del modello binomiale negativo preferita.

Tabella 3: Endpoint clinici chiave e alla RM nei pazienti con SMR derivati dallo Studio 1 SUNBEAM e dallo Studio 2 RADIANCE

Endpoint	SUNBEAM (≥ 1 anno)*		RADIANCE (2 anni)	
	Ozanimod 0,92 mg (n = 447) %	IFN β-1a i.m. 30 mcg (n = 448) %	Ozanimod 0,92 mg (n = 433) %	IFN β-1a i.m. 30 mcg (n = 441) %
Endpoint clinici				
Tasso di recidive annualizzato (endpoint primario) Riduzione relativa	0,181	0,350	0,172	0,276
	48% (p < 0,0001)		38% (p < 0,0001)	
Percentuale libera da recidiva**	78% (p = 0,0002) ¹	66%	76% (p = 0,0012) ¹	64%
Percentuale con progressione della disabilità confermata (CDP) a 3 mesi ^{†2} Hazard ratio (IC al 95%)	7,6% ozanimod vs 7,8% IFN β-1a i.m. 0,95 (0,679-1,330)			
Percentuale con CDP a 6 mesi ^{†2#} Hazard ratio (IC al 95%)	5,8% ozanimod vs 4,0% IFN β-1a i.m. 1,413 (0,922-2,165)			
Endpoint RM				
Numero medio di lesioni iperintense nuove o ingranditesi in T2 come da RM ³ Riduzione relativa	1,465	2,836	1,835	3,183
	48% (p < 0,0001)		42% (p < 0,0001)	
Numero medio di lesioni captanti gadolinio in T1 ⁴ Riduzione relativa	0,160	0,433	0,176	0,373
	63% (p < 0,0001)		53% (p = 0,0006)	

* La durata media è stata di 13,6 mesi

** Valore p nominale per gli endpoint non incluso nei test gerarchici e non aggiustato per la molteplicità

† Progressione della disabilità definita come aumento di 1 punto nell'EDSS confermata 3 mesi o 6 mesi dopo

In un'analisi post-hoc della CDP a 6 mesi, che comprendeva i dati derivati dall'estensione in aperto (Studio 3), l'HR (IC al 95%) è risultato pari a 1,040 (0,730, 1,482)

¹ Test dei ranghi logaritmici

² Analisi combinata pianificata prospetticamente degli Studi 1 e 2

³ Nell'arco di 12 mesi per lo Studio 1 e nell'arco di 24 mesi per lo Studio 2

⁴ A 12 mesi per lo Studio 1 e a 24 mesi per lo Studio 2

Negli studi SUNBEAM e RADIANCE il trattamento con ozanimod 0,92 mg ha comportato riduzioni della variazione percentuale media rispetto al basale del volume cerebrale normalizzato, rispetto a IFN β-1a i.m. (rispettivamente -0,41% vs -0,61% e -0,71% vs -0,94%, valore p nominale < 0,0001 per entrambi gli studi).

Gli studi hanno arruolato pazienti naïve alla DMT e precedentemente trattati con malattia in fase attiva, come definito da caratteristiche cliniche o di imaging. Le analisi post-hoc delle popolazioni di pazienti con diversi livelli di attività della malattia al basale, inclusa malattia in fase attiva e altamente attiva, hanno dimostrato che l'efficacia di ozanimod agli endpoint clinici e di imaging era coerente rispetto alla popolazione complessiva.

Dati a lungo termine

I pazienti con SMRR che avevano completato gli studi SUNBEAM, RADIANCE, di estensione di fase 2 o di PK/PD di fase 1 hanno avuto la possibilità di partecipare a un'estensione in aperto (Studio 3 -DAYBREAK) e hanno ricevuto ozanimod 0,92 mg una volta al giorno per valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di ozanimod. In totale, 2.494 soggetti sono stati trattati nello studio DAYBREAK con ozanimod 0,92 mg una volta al giorno (736 pazienti sono passati da interferone beta-1a i.m. 30 mcg una volta alla settimana, 877 sono passati da ozanimod 0,46 mg una

volta al giorno e 881 hanno continuato con ozanimod 0,92 mg una volta al giorno) con una durata mediana del trattamento di 68 mesi fino a un massimo di 81 mesi. L'ARR aggiustato per tutti i soggetti nell'arco del periodo di trattamento è stato pari a 0,098 (IC al 95%: 0,082; 0,117) e il 69,1% dei pazienti è rimasto libero da recidive. I soggetti che hanno continuato ad assumere ozanimod 0,92 mg nello studio DAYBREAK hanno riportato un ARR di 0,090 (IC al 95%: 0,073; 0,111). Nel corso dello studio, un totale di 379 (15,2%) soggetti ha manifestato una progressione della disabilità confermata a 6 mesi.

Colite ulcerosa

L'efficacia e la sicurezza di ozanimod sono state valutate in due studi clinici multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo [TRUE NORTH-I (periodo di induzione) e TRUE NORTH-M (periodo di mantenimento)], in pazienti adulti di età inferiore a 75 anni con colite ulcerosa in fase attiva di grado da moderato a severo. Lo studio TRUE NORTH-I ha incluso pazienti che sono stati randomizzati 2:1 a ozanimod 0,92 mg o placebo. Il periodo di induzione di 10 settimane (TRUE NORTH-I) è stato seguito da un periodo di mantenimento randomizzato di sospensione, della durata di 42 settimane (TRUE NORTH-M), per un totale di 52 settimane di terapia. Ozanimod è stato somministrato in monoterapia (ossia senza uso concomitante di agenti biologici e immunosoppressori non a base di corticosteroidi) per la CU. I dati disponibili riguardo ai pazienti con CU di età \geq 65 anni sono limitati.

Lo studio includeva pazienti con colite ulcerosa in fase attiva di grado da moderato a severo, definita al basale (settimana 0) come punteggio Mayo compreso tra 6 e 12, incluso un sotto-punteggio endoscopico Mayo \geq 2.

TRUE NORTH-I (studio di induzione)

Nello studio TRUE NORTH-I, i pazienti sono stati randomizzati a ozanimod 0,92 mg somministrato per via orale una volta al giorno ($n = 429$) o placebo ($n = 216$) iniziando con un incremento graduale della dose (vedere paragrafo 4.2). I pazienti hanno ricevuto in concomitanza aminosalicilati (ad esempio, mesalazina 71%; sulfasalazina 13%) e/o corticosteroidi per via orale (33%), a una dose stabile, prima e durante il periodo di induzione.

Vi era un 30% di pazienti che aveva riportato una risposta inadeguata, una perdita di risposta o un'intolleranza agli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF). Di questi pazienti con precedente terapia biologica, il 63% aveva ricevuto almeno due o più biologici, inclusi gli inibitori del TNF; il 36% non aveva mai risposto ad almeno un inibitore del TNF; nel 65% vi era stata una perdita di risposta a un inibitore del TNF; il 47% aveva ricevuto un antagonista del recettore dell'integrina (ad esempio, vedolizumab). Il 41% dei pazienti non ha risposto e/o è stato intollerante al trattamento con immunomodulatori. Al basale, i pazienti avevano un punteggio Mayo mediano di 9, con il 65% dei pazienti con un punteggio inferiore o pari a 9 e il 35% superiore a 9.

L'endpoint primario era la remissione clinica alla settimana 10, mentre gli endpoint secondari chiave alla settimana 10 erano la risposta clinica, il miglioramento endoscopico e la guarigione della mucosa.

Rispetto a placebo, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con ozanimod ha raggiunto la remissione clinica, la risposta clinica, il miglioramento endoscopico e la guarigione della mucosa alla settimana 10, come riportato nella Tabella 4.

Tabella 4: Percentuale di pazienti che soddisfano gli endpoint di efficacia nel periodo di induzione dello studio TRuenorth-I (alla settimana 10)

	Ozanimod 0,92 mg (n = 429)		Placebo (n = 216)		Differenza di trattamento % ^a (IC al 95%)
	n	%	n	%	
Remissione clinica^b	79	18%	13	6%	12% (7,5; 17,2) ^f
Senza precedente esposizione a inibitori del TNF	66/299	22%	10/151	7%	
Precedente esposizione a inibitori del TNF	13/130	10%	3/65	5%	
Risposta clinica^c	205	48%	56	26%	22% (14,4; 29,3) ^f
Senza precedente esposizione a inibitori del TNF	157/299	53%	44/151	29%	
Precedente esposizione a inibitori del TNF	48/130	37%	12/65	19%	
Miglioramento endoscopico^d	117	27%	25	12%	16% (9,7; 21,7) ^f
Senza precedente esposizione a inibitori del TNF	97/299	32%	18/151	12%	
Precedente esposizione a inibitori del TNF	20/130	15%	7/65	11%	
Guarigione della mucosa^e	54	13%	8	4%	9% (4,9; 12,9) ^g
Senza precedente esposizione a inibitori del TNF	47/299	16%	6/151	4%	
Precedente esposizione a inibitori del TNF	7/130	5%	2/65	3%	

IC = intervallo di confidenza; TNF = fattore di necrosi tumorale.

^a Differenza di trattamento (aggiustata per i fattori di stratificazione di precedente esposizione a inibitori del TNF e uso di corticosteroidi al basale).

^b La remissione clinica è definita come: RBS = 0, SFS ≤ 1 (e riduzione ≥ 1 punto rispetto all'SFS basale) e sotto-punteggio endoscopico ≤ 1 punto senza fragilità.

^c La risposta clinica è definita come riduzione rispetto al basale del punteggio Mayo a 9 punti ≥ 2 punti e ≥ 35%, e una riduzione rispetto al basale dell'RBS ≥ 1 punto oppure un RBS assoluto ≤ 1 punto.

^d Il miglioramento endoscopico è definito come punteggio endoscopico Mayo ≤ 1 senza fragilità.

^e La guarigione della mucosa è definita come punteggio endoscopico Mayo ≤ 1 punto senza fragilità e remissione istologica (punteggio all'indice di Geboes < 2,0, indicante assenza di neutrofili nelle cripte epiteliali o nella lamina propria, nessun aumento degli eosinofili, e nessuna distruzione delle cripte, erosione, ulcerazione o tessuto di granulazione).

^f p < 0,0001.

^g p < 0,001.

Sotto-punteggi di sanguinamento rettale (RBS) e di frequenza di evacuazione (SFS)

Riduzioni dei sotto-punteggi di sanguinamento rettale e di frequenza di evacuazione sono state osservate già alla settimana 2 (ossia 1 settimana dopo il completamento del previsto incremento graduale della dose nel corso dei 7 giorni) nei pazienti trattati con ozanimod. Una percentuale di soggetti nominalmente maggiore in misura significativa ha conseguito la remissione sintomatica, definita come RBS = 0 e SFS ≤ 1 e una riduzione rispetto al basale ≥ 1, con ozanimod 0,92 mg, rispetto al placebo, alla settimana 5 (27% vs 15%) e alla settimana 10 del periodo di induzione (37,5% vs 18,5%).

I pazienti che hanno registrato una riduzione rispetto al basale dell'SFS e/o dell'RBS di almeno 1 punto, ma che non hanno conseguito una risposta clinica o una remissione clinica alla settimana 10 dello studio TRuenorth-I, hanno avuto un aumento della percentuale di remissione sintomatica dopo ulteriori 5 settimane di trattamento con ozanimod, 21% (26/126). La percentuale di remissione sintomatica in questi pazienti è continuata ad aumentare per ulteriori 46 settimane di trattamento, 50% (41/82).

TRUENORTH-M (studio di mantenimento)

Per essere randomizzati al trattamento nello studio di mantenimento (TRUENORTH-M) i pazienti dovevano avere ricevuto ozanimod 0,92 mg ed avere una risposta clinica alla settimana 10 del periodo di induzione. I pazienti potevano provenire sia dallo studio TRUENORTH-I sia da un gruppo trattato con ozanimod 0,92 mg in aperto. I pazienti sono stati (ri-)randomizzati in doppio cieco (1:1) a ricevere ozanimod 0,92 mg (n = 230) o placebo (n = 227) per 42 settimane. La durata complessiva dello studio è stata di 52 settimane, comprendente sia il periodo di induzione sia il periodo di mantenimento. Le valutazioni di efficacia sono state eseguite alla settimana 52. L'assunzione concomitante di aminosalicilati doveva rimanere stabile fino alla settimana 52. I pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi dovevano ridurre gradualmente la dose all'ingresso del periodo di mantenimento.

All'ingresso nello studio, il 35% dei pazienti era in remissione clinica, il 29% dei pazienti assumeva corticosteroidi e il 31% dei pazienti era stato trattato in precedenza con inibitori del TNF.

Come riportato nella Tabella 5, l'endpoint primario era la percentuale di pazienti in remissione clinica alla settimana 52. Gli endpoint secondari chiave alla settimana 52 erano la percentuale di pazienti con risposta clinica, il miglioramento endoscopico, il mantenimento della remissione clinica alla settimana 52 nel sottogruppo di pazienti in remissione alla settimana 10, la remissione clinica libera da corticosteroidi, la guarigione della mucosa e la remissione clinica duratura.

Tabella 5: Percentuale di pazienti che soddisfano gli endpoint di efficacia nel periodo di mantenimento dello studio TRUENORTH-M (alla settimana 52)

	Ozanimod 0,92 mg (n = 230)		Placebo (n = 227)		Differenza di trattamento % ^a (IC al 95%)
	n	%	n	%	
Remissione clinica^b	85	37%	42	19%	19% (10,8; 26,4) ⁱ
Senza precedente esposizione a inibitori del TNF	63/154	41%	35/158	22%	
Precedente esposizione a inibitori del TNF	22/76	29%	7/69	10%	
Risposta clinica^c	138	60%	93	41%	19% (10,4; 28,0) ⁱ
Senza precedente esposizione a inibitori del TNF	96/154	62%	76/158	48%	
Precedente esposizione a inibitori del TNF	42/76	55%	17/69	25%	
Miglioramento endoscopico^d	105	46%	60	26%	19% (11,0; 27,7) ^j
Senza precedente esposizione a inibitori del TNF	77/154	50%	48/158	30%	
Precedente esposizione a inibitori del TNF	28/76	37%	12/69	17%	
Mantenimento della remissione clinica alla settimana 52 nel sottogruppo di pazienti in remissione alla settimana 10^e	41/79	52%	22/75	29%	24% (9,1; 38,6) ^k
Senza precedente esposizione a inibitori del TNF	37/64	58%	19/58	33%	
Precedente esposizione a inibitori del TNF	4/15	27%	3/17	18%	
Remissione clinica libera da corticosteroidi^f	73	32%	38	17%	15% (7,8; 22,6) ^j
Senza precedente esposizione a inibitori del TNF	55/154	36%	31/158	20%	
Precedente esposizione a inibitori del TNF	18/76	24%	7/69	10%	

	Ozanimod 0,92 mg (n = 230)		Placebo (n = 227)		Differenza di trattamento % ^a (IC al 95%)
	n	%	n	%	
Guarigione della mucosa^g	68	30%	32	14%	16% (8,2; 22,9) ⁱ
Senza precedente esposizione a inibitori del TNF	51/154	33%	28/158	18%	
Precedente esposizione a inibitori del TNF	17/76	22%	4/69	6%	
Remissione clinica duratura^h	41	18%	22	10%	8% (2,8; 13,6) ^j
Senza precedente esposizione a inibitori del TNF	37/154	24%	19/158	12%	
Precedente esposizione a inibitori del TNF	4/76	5%	3/69	4%	

IC = intervallo di confidenza; TNF = fattore di necrosi tumorale.

^a Differenza di trattamento (aggiustata per fattori di stratificazione di remissione clinica e uso concomitante di corticosteroidi alla settimana 10).

^b La remissione clinica è definita come: RBS = 0 punti e SFS ≤ 1 punto (e riduzione ≥ 1 punto rispetto all'SFS basale) e sotto-punteggio endoscopico ≤ 1 punto senza fragilità.

^c La risposta clinica è definita come: riduzione rispetto al basale del punteggio Mayo a 9 punti ≥ 2 punti e ≥ 35%, e una riduzione rispetto al basale dell'RBS ≥ 1 punto oppure un RBS assoluto ≤ 1 punto.

^d Il miglioramento endoscopico è definito come sotto-punteggio endoscopico ≤ 1 punto senza fragilità.

^e Il mantenimento della remissione è definito come remissione clinica alla settimana 52 nel sottogruppo di pazienti in remissione clinica alla settimana 10.

^f La remissione libera da corticosteroidi è definita come remissione clinica alla settimana 52 in assenza di trattamento con corticosteroidi per ≥ 12 settimane.

^g La guarigione della mucosa è definita come punteggio endoscopico Mayo ≤ 1 senza fragilità e remissione istologica (punteggio all'indice di Geboes < 2,0, indicante assenza di neutrofili nelle cripte epiteliali o nella lamina propria, nessun aumento degli eosinofili, e nessuna distruzione delle cripte, erosione, ulcerazione o tessuto di granulazione).

^h La remissione clinica duratura è definita come remissione clinica alla settimana 10 e alla settimana 52 in tutti i soggetti entrati nel periodo di mantenimento.

ⁱ p < 0,0001.

^j p < 0,001.

^k p = 0,0025.

^l p = 0,0030.

Guarigione della mucosa in assenza di trattamento con steroidi e remissione sintomatica in assenza di trattamento con steroidi (2 componenti)

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati continuativamente con ozanimod 0,92 mg rispetto ai pazienti ri-randomizzati al placebo ha conseguito una remissione sintomatica libera da corticosteroidi (almeno 12 settimane) (42,2% ozanimod vs 30,4% placebo) e un miglioramento endoscopico libero da corticosteroidi (almeno 12 settimane) (40,0% ozanimod vs 23,3% placebo) alla settimana 52.

Remissione istologica alla settimana 10 e alla settimana 52

La remissione istologica (definita come punteggio all'indice di Geboes < 2,0 punti) è stata valutata alla settimana 10 dello studio TRuenorth-I e alla settimana 52 dello studio TRuenorth-M. Alla settimana 10, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con ozanimod 0,92 mg ha raggiunto la remissione istologica (18%), rispetto ai pazienti trattati con placebo (7%). Alla settimana 52, il mantenimento di questo effetto è stato osservato con una percentuale significativamente maggiore di pazienti in remissione istologica fra i pazienti trattati con ozanimod 0,92 mg (34%), rispetto ai pazienti trattati con placebo (16%).

Dati a lungo termine

I pazienti che non hanno raggiunto una risposta clinica al termine del periodo di induzione, che hanno riportato una perdita di risposta nel periodo di mantenimento o che hanno completato lo studio TRuenorth erano eleggibili ad accedere a uno studio di estensione in aperto (OLE) e hanno ricevuto ozanimod 0,92 mg. Tra i pazienti entrati nell'OLE, la remissione clinica, la risposta clinica, il miglioramento endoscopico e la remissione sintomatica sono stati in genere mantenuti fino alla

settimana 142. In questo studio di estensione non sono state individuate nuove problematiche relative alla sicurezza nei pazienti con colite ulcerosa (con una durata media del trattamento di 22 mesi).

Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l’obbligo di presentare i risultati degli studi con ozanimod in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la SM e per la CU (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nell'uomo ozanimod viene ampiamente metabolizzato per formare una serie di metaboliti attivi circolanti, inclusi due metaboliti attivi principali, CC112273 e CC1084037, con attività e selettività per S1P₁ e S1P₅ simili a quelle del composto progenitore. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e l'area sotto la curva (AUC) per ozanimod, CC112273 e CC1084037 sono aumentate in modo proporzionale nell'intervallo di dosi di ozanimod da 0,46 mg a 0,92 mg (da 0,5 a 1 volta la dose raccomandata). Dopo somministrazioni ripetute, circa il 94% dell'esposizione ai principi attivi totali in circolo è rappresentato da ozanimod (6%), CC112273 (73%) e CC1084037 (15%). A una dose di 0,92 mg somministrata per via orale una volta al giorno nella SMRR, la media geometrica [coefficiente di variazione (CV%)] della C_{max} e dell'AUC_{0-24h} allo stato stazionario erano pari rispettivamente a 231,6 pg/mL (37,2%) e 4.223 pg*h/mL (37,7%) per ozanimod e rispettivamente a 6.378 pg/mL (48,4%) e 132.861 pg*h/mL (45,6%) per CC112273. La C_{max} e l'AUC_{0-24h} per CC1084037 sono circa il 20% di quelle osservate per CC112273. I fattori che influiscono su CC112273 valgono anche per CC1084037, trattandosi di metaboliti interconvertibili. L'analisi farmacocinetica di popolazione ha indicato l'assenza di differenze significative in questi parametri farmacocinetici nei pazienti con SM recidivante o CU.

Assorbimento

La t_{max} di ozanimod è di circa 6-8 ore, mentre la t_{max} di CC112273 è di circa 10 ore.

La somministrazione di ozanimod con un pasto ipercalorico ad alto contenuto di grassi non ha avuto effetti sull'esposizione a ozanimod (C_{max} e AUC). Pertanto, ozanimod può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Distribuzione

La media del volume apparente di distribuzione (CV%) di ozanimod (Vz/F) è stata di 5.590 L (27%), a indicazione di un'ampia distribuzione nei tessuti. Il legame di ozanimod alle proteine plasmatiche umane è pari a circa il 98,2%. Il legame di CC112273 e CC1084037 alle proteine plasmatiche umane è pari rispettivamente a circa il 99,8% e il 99,3%.

Biotrasformazione

Ozanimod è ampiamente metabolizzato mediante molteplici vie di biotrasformazione, tra cui aldeide deidrogenasi e alcol deidrogenasi (ALDH/ADH), isoforme 3A4 e 1A1 del citocromo P450 (CYP) e microflora intestinale; nessun sistema enzimatico singolo prevale nel metabolismo complessivo. Dopo somministrazioni ripetute, le AUC dei due metaboliti attivi principali, CC112273 e CC1084037, superano l'AUC di ozanimod rispettivamente di 13 volte e 2,5 volte. Gli studi *in vitro* hanno indicato che la MAO-B è responsabile della formazione di CC112273 (tramite un metabolita attivo minore intermedio, RP101075), mentre il CYP2C8 e le ossidoreduttasi sono coinvolti nel metabolismo di CC112273. CC1084037 si forma direttamente da CC112273 e subisce un metabolismo reversibile in CC112273. L'interconversione tra questi 2 metaboliti attivi è mediata da carbonil reduttasi (CBR), aldo-cheto-reduttasi (AKR) 1C1/1C2 e/o 3β- e 11β-idrossisteroido deidrogenasi (HSD).

Eliminazione

La clearance orale apparente media (CV%) di ozanimod è stata pari a circa 192 L/h (37%). L'emivita plasmatica media (CV%) ($t_{1/2}$) di ozanimod è stata di circa 21 ore (15%). Lo stato stazionario per ozanimod è stato raggiunto entro 7 giorni, con un rapporto di accumulo stimato dopo somministrazioni orali ripetute di 0,92 mg una volta al giorno pari a circa 2.

L'emivita effettiva media basata su modelli (CV%) ($t_{1/2}$) di CC112273 è stata di circa 11 giorni (104%) nei pazienti con SMR, con un tempo allo stato stazionario medio (CV%) di circa 45 giorni (45%) e un rapporto di accumulo di circa 16 (101%), indicando la predominanza di CC112273 rispetto a ozanimod. I livelli plasmatici di CC112273 e del suo metabolita interconvertibile diretto CC1084037 si sono ridotti parallelamente nella fase terminale producendo $t_{1/2}$ simili per entrambi i metaboliti. Si prevede che il raggiungimento dello stato stazionario e il rapporto di accumulo per CC1084037 siano simili a quelli di CC112273.

Dopo una dose orale singola di 0,92 mg di [^{14}C]-ozanimod, circa il 26% e il 37% della radioattività sono stati recuperati rispettivamente nelle urine e nelle feci ed erano costituiti principalmente da metaboliti inattivi. Le concentrazioni di ozanimod, CC112273 e CC1084037 nelle urine erano trascurabili; ciò indica che la clearance renale non è un'importante via di escrezione per ozanimod, CC112273 e CC1084037.

Farmacocinetica in gruppi di pazienti specifici

Compromissione renale

In uno studio dedicato sulla compromissione renale, dopo una dose orale singola di 0,23 mg di ozanimod, le esposizioni (AUC_{last}) per ozanimod e CC112273 risultavano rispettivamente, superiori di circa il 27% e inferiori del 23% nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (n = 8), rispetto ai pazienti con funzionalità renale nella norma (n = 8). Sulla base di questo studio, la compromissione renale non ha avuto effetti di importanza clinica sulla farmacocinetica di ozanimod o CC112273. Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

In studi a dose singola e ripetuta condotti in soggetti con epatopatia cronica, la compromissione epatica cronica lieve o moderata (Child-Pugh classe A o B) non ha avuto alcun impatto significativo sulla farmacocinetica di ozanimod, o del metabolita principale CC112273, il Giorno 1, Giorno 5 o Giorno 8 di somministrazione. Dopo l'aumento graduale della dose nel secondo studio, la somministrazione di 0,92 mg di ozanimod in soggetti con compromissione epatica cronica lieve o moderata ha determinato un aumento dell'AUC_{0-last} media dei metaboliti liberi CC112273 e CC1084037 (misurata dopo la dose fino a 64 giorni) dal 99,64% al 129,74%, rispetto ai soggetti di controllo sani. Ai pazienti con compromissione epatica cronica lieve o moderata (Child-Pugh classe A o B) si raccomanda di completare il regime di aumento graduale della dose di 7 giorni e successivamente assumere 0,92 mg a giorni alterni (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica di ozanimod non è stata valutata in pazienti con compromissione epatica severa. È controindicato l'uso nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafo 4.3).

Anziani

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato che l'esposizione allo stato stazionario (AUC) di CC112273 nei pazienti di età superiore ai 65 anni era di circa il 3-4% maggiore rispetto ai pazienti di età compresa tra 45 e 65 anni e del 27% maggiore rispetto ai pazienti adulti di età inferiore a 45 anni. Non vi sono differenze significative nella farmacocinetica nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati sulla somministrazione di ozanimod a pazienti pediatrici o adolescenti (< 18 anni di età).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicologia a dosi ripetute condotti nei topi (fino a 4 settimane), nei ratti (fino a 26 settimane) e nelle scimmie (fino a 39 settimane), ozanimod ha avuto un marcato effetto sul sistema linfoides (linfopenia, atrofia linfoides e riduzione della risposta anticorpale) e ha causato un aumento del peso dei polmoni e dell'incidenza di infiltrazioni alveolari di cellule mononucleate, il che è coerente con la sua attività principale sui recettori S1P₁ (vedere paragrafo 5.1). Alle dosi senza effetti avversi, negli studi di tossicità cronica, le esposizioni sistemiche ai principali metaboliti umani attivi e persistenti sproporzionali CC112273 e CC1084037 (vedere paragrafo 5.2), e perfino ai principi attivi umani totali (ozanimod associato ai metaboliti citati), sono state inferiori a quelle previste nei pazienti alla dose umana massima di 0,92 mg di ozanimod.

Genotossicità e cancerogenicità

Ozanimod e i suoi principali metaboliti attivi umani non hanno mostrato un potenziale genotossico *in vitro* e *in vivo*.

La cancerogenicità di ozanimod è stata valutata nel biotest sul topo Tg.rasH2 a 6 mesi e nel biotest sul ratto a due anni. Nel biotest sul ratto a due anni non erano presenti tumori correlati al trattamento con nessuna delle dosi di ozanimod. Tuttavia, l'esposizione ai metaboliti alla dose più elevata testata è stata pari al 62% dell'esposizione umana per CC112273 e al 18% dell'esposizione umana per CC1084037 alla dose clinica massima di 0,92 mg di ozanimod.

Nello studio sul topo Tg.rasH2 a 6 mesi, gli emangiosarcomi sono aumentati in misura statisticamente significativa e in modo dose-correlato. Alla dose bassa (8 mg/kg/die), l'incidenza di emangiosarcoma risultava aumentata in misura statisticamente significativa nei maschi e, sia nei maschi che nelle femmine, ai livelli di dose medio-alti (25 mg/kg/die e 80 mg/kg/die), rispetto ai controlli concomitanti. Diversamente dal ratto e dall'uomo, l'agonismo sul recettore S1P₁ nel topo determina una produzione sostenuta di fattore di crescita placentare 2 (PLGF2) e successivamente mitosi persistenti delle cellule endoteliali vascolari, che possono provocare emangiosarcomi specie-specifici con agonisti di S1P₁. Pertanto, gli emangiosarcomi correlati all'agonismo sul recettore S1P₁ nei topi possono essere specie-specifici e non predittivi di un rischio per l'uomo.

Nessun altro tumore correlato al trattamento era presente, a qualsiasi dose, nello studio sul topo Tg.rasH2. Alla dose più bassa testata, l'esposizione nei topi Tg.rasH2 ai due principali metaboliti attivi umani sproporzionali è stata per CC112273 di 2,95 volte superiore e per CC1084037 di 1,4 volte superiore all'esposizione umana alla dose clinica massima di 0,92 mg di ozanimod.

Tossicità riproduttiva

Ozanimod non ha avuto alcun effetto sulla fertilità maschile e femminile fino a circa 150 volte l'esposizione sistematica ai principi attivi totali (ozanimod e i metaboliti CC112273 e CC1084037 combinati), alla dose umana massima di 0,92 mg di ozanimod.

Il trattamento materno con ozanimod ha avuto un effetto avverso sullo sviluppo embriofetale, con margini di sicurezza bassi (ratti) o assenti (conigli) sulla base di un confronto delle esposizioni sistematiche ai principi attivi totali, che ha determinato embrioletalità e teratogenicità (edema generalizzato/anasarca e malposizione testicolare nei ratti, malposizione delle vertebre caudali e malformazioni dei grandi vasi nei conigli). I risultati vascolari nei ratti e nei conigli sono coerenti con la farmacologia prevista di S1P₁.

Lo sviluppo prenatale e postnatale non è stato influenzato dalla somministrazione di ozanimod fino a 5,6 volte l'esposizione sistematica ai principi attivi totali alla dose umana massima di 0,92 mg di ozanimod. Ozanimod e i suoi metaboliti sono stati rilevati nel latte di ratto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Involucro della capsula

Zeposia 0,23 mg e 0,46 mg
Gelatina
Titanio biossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

Zeposia 0,92 mg
Gelatina
Titanio biossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

Inchiostro di stampa

Gommalacca (E904)
Ossido di ferro nero (E172)
Propilenglicole (E1520)
Soluzione di ammoniaca concentrata (E527)
Potassio idrossido (E525)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in cloruro di polivinile (pVC)/policlorotrifluoroetilene (PCTFE)/foglio di alluminio.

Confezione per l'inizio del trattamento: Zeposia 0,23 mg e 0,46 mg

Confezione da 7 capsule rigide (4 x 0,23 mg e 3 x 0,46 mg).

Confezione di mantenimento: Zeposia 0,92 mg

Confezione da 28 o 98 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione per l'inizio del trattamento - Zeposia 0,23 mg/0,46 mg capsule rigide

EU/1/20/1442/001 (confezione da 7 capsule rigide)

Confezione di mantenimento - Zeposia 0,92 mg capsule rigide

EU/1/20/1442/002 (confezione da 28 capsule rigide)

EU/1/20/1442/003 (confezione da 98 capsule rigide)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 maggio 2020

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima della commercializzazione di Zeposia (ozanimod) in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educazionale, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto pertinente.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui ozanimod è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che intendono prescrivere ozanimod ricevano un Pacchetto informativo per gli operatori sanitari, contenente:

- informazioni su dove reperire il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) più recente
- lista di controllo per gli operatori sanitari
- guida per il paziente/caregiver
- scheda per le pazienti.

Lista di controllo per gli operatori sanitari

La lista di controllo per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Aumento graduale della dose all'inizio del trattamento
 - iniziare il trattamento con 0,23 mg una volta al giorno nei giorni 1-4, poi aumentare la dose a 0,46 mg una volta al giorno nei giorni 5-7. Dopo i 7 giorni di aumento graduale della dose, la dose una volta al giorno è di 0,92 mg, a partire dal giorno 8.
 - Ai pazienti con compromissione epatica cronica lieve o moderata (Child-Pugh classe A o B) si raccomanda di completare il regime di aumento graduale della dose di 7 giorni e successivamente assumere 0,92 mg a giorni alterni.
- Ripresa della terapia dopo l'interruzione del trattamento
 - Lo stesso regime di aumento graduale della dose descritto sopra è raccomandato in caso di interruzione del trattamento per:
 - 1 giorno o più durante i primi 14 giorni di trattamento;
 - più di 7 giorni consecutivi tra il giorno 15 e il giorno 28 di trattamento;
 - più di 14 giorni consecutivi dopo il giorno 28 di trattamento.
- Qualora la durata dell'interruzione del trattamento sia inferiore a quanto sopra riportato, il trattamento deve continuare con la dose successiva, come previsto.
- Requisiti di monitoraggio all'inizio del trattamento:
 - Prima della prima dose*
 - eseguire un elettrocardiogramma (ECG) basale prima della prima dose di ozanimod;
 - considerare i risultati dei test della funzionalità epatica recenti (eseguiti negli ultimi 6 mesi) per i livelli di transaminasi e bilirubina;
 - considerare un esame emocromocitometrico recente (eseguito negli ultimi 6 mesi o dopo l'interruzione della precedente terapia), compresa la conta linfocitaria;
 - disporre una valutazione oftalmologica prima di iniziare il trattamento con ozanimod in pazienti con diabete mellito, uveite o retinopatia;
 - prima di iniziare il trattamento con ozanimod, nelle donne in età fertile deve essere confermato l'esito negativo del test di gravidanza.

Fino a 6 ore dopo la prima dose per i pazienti che richiedono il monitoraggio della prima dose

- Nei pazienti con determinate patologie cardiache preesistenti (frequenza cardiaca a riposo < 55 bpm, blocco AV di secondo grado [tipo I di Mobitz] o anamnesi positiva per infarto miocardico o insufficienza cardiaca)
 - monitorare per 6 ore dopo la prima dose di ozanimod per rilevare segni e sintomi di bradicardia sintomatica, con misurazione del battito e della pressione arteriosa ogni ora;
 - eseguire un ECG prima e al termine del periodo di monitoraggio di 6 ore.
- Un monitoraggio prolungato può essere richiesto nelle situazioni seguenti se a 6 ore dopo la dose;
 - la frequenza cardiaca è inferiore a 45 bpm;
 - la frequenza cardiaca è al valore più basso dopo la somministrazione, il che suggerisce la possibilità che la riduzione massima della frequenza cardiaca non si sia ancora verificata;
 - vi è evidenza di nuova insorgenza di blocco AV di secondo grado o superiore all'ECG eseguito 6 ore dopo la somministrazione;
 - intervallo QTc \geq 500 ms.

In questi casi si deve iniziare una gestione appropriata e continuare l'osservazione fino alla risoluzione dei sintomi/risultati. Se è necessario un trattamento medico, il monitoraggio deve proseguire durante la notte e il monitoraggio di 6 ore deve essere ripetuto dopo la seconda dose di ozanimod.

- Quando si inizia il trattamento con ozanimod in pazienti con:
 - Anamnesi positiva per arresto cardiaco, patologia cerebrovascolare, ipertensione non controllata o apnea del sonno severa non trattata, anamnesi positiva per sincope o bradicardia sintomatica ricorrente;
 - prolungamento significativo dell'intervallo QT preesistente (QTc maggiore di 500 ms) o altri rischi di prolungamento del QT, e pazienti trattati con medicinali diversi da beta-bloccanti e bloccanti dei canali del calcio che possono potenziare la bradicardia;
 - terapia in corso con medicinali antiaritmici di classe Ia (ad esempio, chinidina, disopiramide) o di classe III (ad esempio, amiodarone, sotalolo).

Prima di iniziare il trattamento con ozanimod deve essere consultato un cardiologo, al fine di decidere se sia sicuro iniziare il trattamento con ozanimod e di stabilire la strategia di monitoraggio più adatta.
- Si deve usare cautela quando si inizia il trattamento con ozanimod in pazienti che assumono medicinali noti per ridurre la frequenza cardiaca.
- Ozanimod è controindicato in pazienti con:
 - stato di immunodeficienza che predispone a infezioni opportunistiche sistemiche;
 - infezioni severe in atto, infezioni croniche in atto, quali epatite e tubercolosi;
 - tumori maligni in atto;
 - compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C);
 - infarto miocardico (MI), angina instabile, ictus, attacco ischemico transitorio, insufficienza cardiaca scompensata che ha richiesto il ricovero ospedaliero o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la New York Heart Association (NYHA) negli ultimi 6 mesi;
 - anamnesi o presenza di blocco AV di secondo grado di tipo II o blocco AV di terzo grado o sindrome del seno malato, a meno che il paziente non abbia un pacemaker in funzione;
 - durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci;
 - ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli excipienti.
- Ozanimod riduce la conta linfocitaria nel sangue periferico. L'emocromo completo (CBC) deve essere verificato in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento (nei 6 mesi precedenti o dopo l'interruzione della terapia precedente) e monitorato periodicamente nel corso del trattamento con ozanimod. Il trattamento deve essere interrotto in caso di conferma di una conta linfocitaria $< 0,2 \times 10^9/L$, con possibilità di considerarne la ripresa se il livello raggiunge $> 0,5 \times 10^9/L$.
- Ozanimod ha un effetto immunosoppressivo che predispone i pazienti al rischio di infezione, incluse infezioni opportunistiche, e può aumentare il rischio di sviluppare tumori maligni, compresi quelli cutanei. I pazienti devono essere attentamente monitorati, in particolare quelli che presentano patologie concomitanti o fattori noti, ad esempio, una precedente terapia immunosoppressiva. Se si sospetta questo rischio, si deve considerare l'interruzione del trattamento su base individuale.
 - L'inizio del trattamento in pazienti con infezione severa in atto deve essere rinviato fino alla risoluzione dell'infezione. Deve essere considerata l'interruzione del trattamento nel corso di infezioni gravi. Le terapie antineoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive non a base di corticosteroidi non devono essere somministrate in concomitanza, a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario.
 - Si raccomanda vigilanza al fine di rilevare carcinomi basocellulari e altre neoplasie cutanee. Avvertire i pazienti di evitare l'esposizione alla luce solare senza protezione. I pazienti non devono essere sottoposti a concomitante fototerapia con radiazioni UVB o fotochemioterapia PUVA.
- I pazienti devono essere istruiti di segnalare immediatamente i segni e i sintomi di infezioni al medico prescrittore durante il trattamento con ozanimod e per un periodo fino a 3 mesi dopo la sua interruzione.
 - Una tempestiva valutazione diagnostica deve essere eseguita nei pazienti che presentano sintomi di infezione durante il trattamento con ozanimod o nei 3 mesi successivi alla sua interruzione.
 - I medici prescrittori devono prestare attenzione ai sintomi clinici, inclusi sintomi neurologici o psichiatrici inattesi, o ai risultati della RM indicativi di PML. In caso di sospetta PML, si deve eseguire un esame obiettivo e neurologico completo (inclusa la

- possibilità di eseguire una RM) e il trattamento con ozanimod deve essere interrotto fino a quando non sia esclusa tale eventualità. Qualora la PML sia confermata, il trattamento con ozanimod deve essere interrotto. La sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (IRIS) è stata riportata in pazienti con SM trattati con modulatori dei recettori di S1P, che hanno sviluppato PML e successivamente hanno interrotto il trattamento. Il tempo di insorgenza dell'IRIS nei pazienti con PML è stato di solito di settimane o mesi dopo l'interruzione del modulatore del recettore di S1P. È necessario monitorare lo sviluppo di IRIS e trattare in modo appropriato l'infiammazione associata.
- L'uso di vaccini vivi attenuati deve essere evitato durante il trattamento con ozanimod e per i 3 mesi successivi alla sua interruzione. Controllare lo stato degli anticorpi contro il virus varicella-zoster (VZV) nei pazienti senza storia di varicella confermata da un operatore sanitario o senza documentazione di un ciclo completo di vaccinazione contro la varicella. In caso di esito negativo, si raccomanda di eseguire la vaccinazione contro VZV almeno 1 mese prima di iniziare il trattamento con ozanimod.
 - Ozanimod è controindicato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci.
 - Prima di iniziare il trattamento in donne in età fertile, deve essere confermato l'esito negativo del test di gravidanza. Il test deve essere ripetuto ad opportuni intervalli.
 - Prima di iniziare il trattamento, le donne in età fertile devono essere informate in merito ai rischi di ozanimod per il feto, con l'ausilio della scheda per le pazienti.
 - Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con ozanimod e per almeno 3 mesi dopo la sua interruzione.
 - Ozanimod deve essere interrotto 3 mesi prima di programmare una gravidanza.
 - Durante il trattamento le donne non devono iniziare una gravidanza. Se una donna inizia una gravidanza nel corso del trattamento, la terapia con ozanimod deve essere interrotta. Deve essere fornita una consulenza medica riguardo al rischio di effetti dannosi per il feto associato al trattamento con ozanimod e devono essere eseguiti esami ecografici.
 - È possibile una ripresa dell'attività della malattia quando il trattamento con ozanimod viene interrotto per una gravidanza o perché la paziente intende programmare una gravidanza.
 - La funzionalità epatica (livelli di transaminasi e bilirubina) deve essere monitorata ai mesi 1, 3, 6, 9 e 12 durante la terapia con ozanimod e in seguito periodicamente.
 - La pressione arteriosa deve essere monitorata regolarmente durante il trattamento con ozanimod.
 - I pazienti che presentano sintomi visivi di edema maculare devono essere sottoposti a valutazione e, in caso di conferma, il trattamento con ozanimod deve essere interrotto. I pazienti con diabete mellito, uveite o anamnesi positiva per retinopatia devono sottoporsi a una valutazione oftalmologica prima di iniziare il trattamento con ozanimod, nonché a valutazioni di follow-up durante la terapia.
 - I medici prescrittori devono fornire ai pazienti/caregiver la guida per il paziente/caregiver e la scheda per le pazienti.

Guida per il paziente/caregiver

La guida per il paziente/caregiver deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- cos'è ozanimod e come agisce;
- cos'è la sclerosi multipla;
- cos'è la colite ulcerosa;
- i pazienti devono leggere attentamente il foglio illustrativo prima di iniziare il trattamento e devono conservarlo nel caso in cui abbiano bisogno di consultarlo durante il trattamento;
- importanza di segnalare le reazioni avverse;
- i pazienti devono disporre di un elettrocardiogramma (ECG) basale prima di ricevere la prima dose di ozanimod;
- ozanimod non deve essere usato se il paziente ha avuto un attacco di cuore, angina, ictus o mini-ictus (attacco ischemico transitorio), o determinati tipi di insufficienza cardiaca grave negli ultimi 6 mesi, oppure se ha determinati tipi di irregolarità o anomalie del battito cardiaco (aritmia); il medico eseguirà un controllo del cuore prima di iniziare il trattamento. L'uso

concomitante di medicinali che rallentano la frequenza cardiaca richiede cautela. Pertanto, i pazienti devono comunicare a qualsiasi medico a cui si rivolgono di essere in trattamento con ozanimod;

- per i pazienti con determinate cardiopatie, la frequenza cardiaca deve essere monitorata per 6 ore o più dopo la prima dose di ozanimod, inclusi i controlli del battito e della pressione arteriosa ogni ora. In questi pazienti deve essere eseguito anche un ECG prima e dopo le 6 ore;
- i pazienti devono riferire immediatamente i sintomi indicativi di bassa frequenza cardiaca (come capogiro, vertigini, nausea o palpitazioni) dopo la prima dose di ozanimod;
- i pazienti devono informare il medico prescrittore in caso di interruzione del trattamento, perché potrebbe essere necessario ripetere il regime di aumento graduale della dose iniziale a seconda della durata dell'interruzione e del tempo trascorso dall'inizio del trattamento con ozanimod;
- i pazienti devono riferire ai propri medici qualsiasi sintomo/segno neurologico e/o psichiatrico inatteso (ad esempio, insorgenza improvvisa di cefalea severa, confusione, crisi convulsive, debolezza progressiva, goffaggine o alterazioni della vista) o un peggioramento neurologico accelerato;
- se i pazienti ritengono che la SM stia peggiorando oppure se notano eventuali nuovi sintomi durante e dopo il trattamento con Zeposia, ad esempio cambiamenti di umore o comportamento, debolezza di nuova insorgenza o in peggioramento su un lato del corpo, alterazioni della vista, confusione, vuoti di memoria o difficoltà di linguaggio e comunicazione. Questi possono essere sintomi di PML o di una reazione infiammatoria (nota come sindrome infiammatoria da immunoricostituzione o IRIS) che può verificarsi nei pazienti con PML quando Zeposia viene eliminato dall'organismo dopo l'interruzione del trattamento;
- si raccomanda di eseguire la vaccinazione contro il virus varicella-zoster (varicella) 1 mese prima di iniziare il trattamento con ozanimod se il paziente non è protetto e desidera proteggersi da tale virus;
- segni e sintomi di infezione, che devono essere immediatamente riferiti al medico prescrittore durante il trattamento con ozanimod e per un periodo fino a 3 mesi dopo la sua interruzione;
- eventuali sintomi di compromissione della vista devono essere immediatamente riferiti al medico prescrittore durante il trattamento con ozanimod e per un periodo fino a 3 mesi dopo la sua interruzione;
- ozanimod non deve essere usato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci. Le donne in età fertile devono:
 - essere informate dei rischi gravi per il feto;
 - risultare negative al test di gravidanza prima di iniziare il trattamento con ozanimod. Il test deve essere ripetuto a opportuni intervalli;
 - essere informate della necessità di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con ozanimod e per almeno 3 mesi dopo la sua interruzione;
 - essere informate della possibile ripresa dell'attività della malattia quando il trattamento con ozanimod viene interrotto per una gravidanza o perché si intende programmare una gravidanza;
 - riferire immediatamente al medico prescrittore un'eventuale gravidanza (intenzionale o non intenzionale) durante il trattamento con ozanimod e per un periodo fino a 3 mesi dopo la sua interruzione. Deve essere offerta la possibilità di eseguire esami ecografici, se necessario;
- un test della funzionalità epatica deve essere eseguito prima di iniziare il trattamento; il monitoraggio della funzionalità epatica deve essere eseguito ai mesi 1, 3, 6, 9 e 12 durante la terapia con ozanimod e in seguito periodicamente. I pazienti devono informare il proprio medico se notano ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi, anomala colorazione scura delle urine, dolore nella parte destra della zona dello stomaco, stanchezza, perdita dell'appetito o nausea inspiegabile e vomito poiché questi possono essere segni di danno epatico;
- la pressione sanguigna deve essere monitorata regolarmente durante il trattamento con ozanimod;
- ozanimod può aumentare il rischio di tumore della pelle. I pazienti devono limitare l'esposizione alla luce solare e alla luce UV (ultravioletta) indossando indumenti protettivi e applicando una regolare protezione solare (con elevato fattore di protezione).

Scheda per le pazienti

La scheda per le pazienti (per le donne in età fertile) deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- ozanimod è controindicato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci;
- i medici forniranno consulenza prima di iniziare il trattamento, e in seguito periodicamente, riguardo al rischio teratogeno di ozanimod e alle azioni richieste per minimizzarlo;
- le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con ozanimod e per 3 mesi dopo la sua interruzione;
- deve essere eseguito un test di gravidanza, il cui esito negativo deve essere verificato dal medico prescrittore prima di iniziare il trattamento. Il test deve essere ripetuto a opportuni intervalli;
- se una donna inizia una gravidanza nel corso del trattamento, la terapia con ozanimod deve essere interrotta. Deve essere fornita una consulenza medica riguardo al rischio di effetti dannosi per il feto associati al trattamento con ozanimod e devono essere eseguiti esami ecografici;
- ozanimod deve essere interrotto 3 mesi prima di programmare una gravidanza;
- è possibile una ripresa dell'attività della malattia quando il trattamento con ozanimod viene interrotto per una gravidanza o perché si intende programmare una gravidanza.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE INIZIALE CONTENENTE 1 SETTIMANA DI TRATTAMENTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zeposia 0,23 mg capsule rigide
Zeposia 0,46 mg capsule rigide
ozanimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida da 0,23 mg contiene 0,23 mg di ozanimod (come cloridrato).
Ogni capsula rigida da 0,46 mg contiene 0,46 mg di ozanimod (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Vedere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

Confezione per l'inizio del trattamento

Ogni confezione da 7 capsule rigide per 1 settimana di trattamento contiene:

4 capsule rigide da 0,23 mg
3 capsule rigide da 0,46 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso orale.

Settimana 1

Giorno 1 - Giorno 7

Per la dose giornaliera, consultare l'astuccio.

Codice QR da inserire

www.zeposia-eu-pil.com

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1442/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Zeposia 0,23 mg
Zeposia 0,46 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DELLA CONFEZIONE PER L'INIZIO DEL TRATTAMENTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zeposia 0,23 mg capsule rigide

Zeposia 0,46 mg capsule rigide

ozanimod

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zeposia 0,92 mg capsule rigide
ozanimod

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida da 0,92 mg contiene 0,92 mg di ozanimod (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Vedere il foglio illustrativo per maggiori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula rigida

28 capsule rigide
98 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso orale.

Codice QR da inserire

www.zeposia-eu-pil.com

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1442/002 (confezione da 28 capsule rigide)
EU/1/20/1442/003 (confezione da 98 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Zeposia 0,92 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zeposia 0,92 mg capsule rigide
ozanimod

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Zeposia 0,23 mg capsule rigide
Zeposia 0,46 mg capsule rigide
Zeposia 0,92 mg capsule rigide
ozanimod

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Zeposia e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Zeposia
3. Come prendere Zeposia
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Zeposia
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Zeposia e a cosa serve

Zeposia contiene il principio attivo ozanimod, appartenente a un gruppo di medicinali che possono ridurre il numero di globuli bianchi (linfociti) che circolano liberamente nell'organismo.

Zeposia è indicato per le seguenti malattie:

- sclerosi multipla
- colite ulcerosa

Sclerosi multipla

Zeposia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia in fase attiva.

- La sclerosi multipla (SM) è una malattia in cui il sistema immunitario (le difese dell'organismo, compresi i globuli bianchi) attacca erroneamente il rivestimento protettivo che circonda le fibre nervose nel cervello e nel midollo spinale. Ciò impedisce alle fibre nervose di funzionare correttamente e può causare sintomi come intorpidimento, difficoltà a camminare e problemi della vista e dell'equilibrio.
- Nella sclerosi multipla recidivante-remittente, gli attacchi alle cellule nervose sono seguiti da periodi di recupero. I sintomi possono scomparire durante i periodi di recupero, ma alcuni problemi possono persistere.

Zeposia aiuta a proteggere dagli attacchi che colpiscono le fibre nervose impedendo a determinati globuli bianchi di raggiungere il cervello e il midollo spinale, dove potrebbero causare infiammazione e danno del rivestimento protettivo dei nervi.

Colite ulcerosa

Zeposia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa (CU) in fase attiva di grado da moderato a grave.

- La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di colite ulcerosa, sarà trattato prima con altri medicinali. Se non dovesse rispondere adeguatamente o se fosse

intollerante a questi medicinali, potrà esserne somministrato Zeposia per ridurre i segni e i sintomi della malattia.

Zeposia aiuta a ridurre l'infiammazione nella colite ulcerosa, impedendo a determinati globuli bianchi di raggiungere il rivestimento interno dell'intestino.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Zeposia

Non prenda Zeposia:

- se è allergico a ozanimod o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se l'operatore sanitario le ha comunicato che il suo sistema immunitario è gravemente indebolito;
- se negli ultimi 6 mesi ha avuto un attacco di cuore, angina, ictus o mini-ictus (attacco ischemico transitorio, TIA), o determinati tipi di insufficienza cardiaca grave;
- se ha determinati tipi di irregolarità o anomalie del battito cardiaco (aritmia); il medico eseguirà un controllo del cuore prima di iniziare il trattamento;
- se ha un'infezione grave, come l'epatite o la tubercolosi;
- se ha un tumore;
- se ha problemi gravi al fegato;
- se è in gravidanza o è una donna in età fertile e non usa misure contraccettive efficaci.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Zeposia se:

- ha il battito cardiaco rallentato o se sta assumendo o ha recentemente assunto medicinali che rallentano il battito cardiaco (come beta-bloccanti o bloccanti dei canali del calcio);
- ha gravi problemi respiratori durante il sonno non trattati (grave apnea del sonno);
- ha problemi al fegato;
- ha un'infezione;
- ha bassi livelli di un tipo di globuli bianchi chiamati linfociti;
- non ha mai avuto o non è sicuro di avere avuto la varicella;
- è stato sottoposto di recente o ha intenzione di sottoporsi a una vaccinazione;
- lei o altri notate un peggioramento dei sintomi della SM nonché sintomi nuovi o insoliti. Questi possono essere dovuti a una rara infezione del cervello chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). Qualora la PML sia confermata, il medico interromperà il trattamento con Zeposia. Tuttavia, alcune persone potrebbero sviluppare una reazione quando Zeposia viene eliminato. Questa reazione (nota come IRIS o sindrome infiammatoria da immunologicostituzione) può portare a un peggioramento delle sue condizioni, incluso un peggioramento della funzione cerebrale;
- ha mai avuto problemi alla vista o altri sintomi di accumulo di liquido nella zona centrale della retina chiamata macula (una condizione chiamata edema maculare);
- ha un'infiammazione dell'occhio (uveite);
- ha il diabete (che può causare problemi agli occhi);
- ha una malattia polmonare grave (fibrosi polmonare o malattia polmonare ostruttiva cronica).

Prima di iniziare il trattamento con Zeposia, il medico eseguirà un controllo del cuore mediante un elettrocardiogramma (ECG).

Se soffre di alcune malattie cardiache, il medico la terrà sotto osservazione almeno per le prime 6 ore dopo la prima dose.

Poiché Zeposia può fare aumentare la pressione arteriosa, può essere necessario che il medico controlli la sua pressione regolarmente.

Durante il trattamento con Zeposia, se avverte nausea inspiegabile, vomito, dolore nella parte destra della zona dello stomaco (dolore addominale), stanchezza, perdita dell'appetito, ingiallimento della

pelle o della parte bianca degli occhi (ittero) e/o urine scure, consulti immediatamente il medico. Questi sintomi possono essere causati da un problema al fegato.

Prima, durante e dopo il trattamento, il medico le chiederà di sottoporsi a esami del sangue per monitorare la funzionalità del fegato. Se i risultati degli esami indicano un problema al fegato, può dover interrompere il trattamento con Zeposia.

Durante il trattamento con Zeposia (e per un periodo fino a 3 mesi dopo la sua interruzione), può svilupparsi infezioni con più facilità. Un'infezione già in corso può peggiorare. Si rivolga al medico se si manifesta un'infezione.

Durante il trattamento con Zeposia, se sviluppa disturbi della visione, debolezza progressiva, goffaggine, perdita di memoria o confusione, o se ha la SM e pensa che la sua malattia stia peggiorando progressivamente, parli immediatamente con il suo dottore. Questi sintomi potrebbero essere causati dalla PML, una rara infezione cerebrale che potrebbe portare a disabilità grave o morte.

Se durante il trattamento con Zeposia avverte un forte mal di testa, ha una sensazione di confusione o crisi convulsive (attacchi) e perdita della vista, consulti immediatamente il medico. Questi sintomi possono essere dovuti a una sindrome chiamata sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES).

Dato che Zeposia può aumentare il rischio di tumore della pelle, deve limitare l'esposizione alla luce solare e alla luce UV (ultravioletta), indossando indumenti protettivi e applicando una regolare protezione solare (con elevato fattore di protezione).

Donne in età fertile

Se usato durante la gravidanza, Zeposia può provocare danni al nascituro. Prima di iniziare il trattamento con Zeposia, il medico le spiegherà quali sono i rischi e le chiederà di sottoporsi a un test di gravidanza per assicurarsi che non sia incinta. Il medico le consegnerà una scheda che illustra perché non deve iniziare una gravidanza durante il trattamento con Zeposia. Questa scheda spiega inoltre che cosa fare per evitare una gravidanza durante il trattamento con Zeposia. Deve usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per 3 mesi dopo la sua interruzione (vedere paragrafo "Gravidanza e allattamento").

Se rientra in uno dei casi sopra citati, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Zeposia.

Peggioramento della SM dopo l'interruzione del trattamento con Zeposia

Informi immediatamente il medico se ritiene che vi sia un peggioramento della SM dopo l'interruzione del trattamento con Zeposia (vedere "Se interrompe il trattamento con Zeposia" al paragrafo 3).

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, perché Zeposia non è stato studiato nei bambini e negli adolescenti.

Altri medicinali e Zeposia

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché Zeposia può influire sull'azione di altri medicinali e altri medicinali possono influire sull'azione di Zeposia.

In particolare, informi il medico o il farmacista prima di prendere Zeposia se sta assumendo o ha recentemente assunto uno dei seguenti medicinali:

- medicinali che sopprimono o modulano il sistema immunitario (ad esempio, ciclosporina)
- medicinali usati per il trattamento della SM, come alemtuzumab, interferone beta, dimetilfumarato, glatiramer acetato, mitoxantrone, natalizumab o teriflunomide;
- medicinali usati per il trattamento della colite ulcerosa, come azatioprina e 6-mercaptopurina;
- gemfibrozil per ridurre i livelli di grassi o di colesterolo nel sangue;

- clopidogrel, un medicinale usato per prevenire i coaguli di sangue;
- rifampicina, un antibiotico usato per il trattamento della tubercolosi e di altre infezioni gravi
- medicinali chiamati inibitori delle monoaminossidasi per il trattamento della depressione (ad esempio, fenelzina) o della malattia di Parkinson (ad esempio, selegilina);
- medicinali che rallentano la frequenza cardiaca (come beta-bloccanti o bloccanti dei canali del calcio);
- certi tipi di vaccini. L'uso di vaccini vivi attenuati deve essere evitato durante il trattamento e per i 3 mesi successivi.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Non usi Zeposia durante la gravidanza, se intende iniziare una gravidanza o se è una donna in età fertile che non usa misure contraccettive efficaci. Se Zeposia viene usato durante la gravidanza, esiste il rischio di danno al nascituro. Se è una donna in età fertile, il medico la informerà di questo rischio prima di iniziare il trattamento con Zeposia e le chiederà di sottoporsi a un test di gravidanza per assicurarsi che non sia incinta. Deve usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Zeposia e per almeno 3 mesi dopo la sua interruzione. Chieda al medico informazioni sulle misure contraccettive affidabili.

Il medico le consegnerà una scheda che illustra perché non deve iniziare una gravidanza durante il trattamento con Zeposia.

Se rimane incinta durante il trattamento con Zeposia, informi immediatamente il medico. Il medico deciderà di interrompere il trattamento (vedere “*Se interrompe il trattamento con Zeposia*” al paragrafo 3). Sarà eseguito un monitoraggio prenatale specialistico.

Allattamento

Durante il trattamento con Zeposia non deve allattare con latte materno. Zeposia può passare nel latte materno ed esiste il rischio di effetti indesiderati gravi per il bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Zeposia non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Zeposia contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

Zeposia contiene potassio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (39 mg) di potassio per capsula, cioè essenzialmente ‘senza potassio’.

3. Come prendere Zeposia

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose da assumere

Quando inizia ad assumere Zeposia, deve prendere una dose bassa e aumentarla gradualmente al fine di ridurre l'eventuale effetto di rallentamento della frequenza cardiaca.

- Le sarà fornita una “confezione per l'inizio del trattamento” per aiutarla a iniziare il trattamento in questo modo. La confezione contiene:
 - 4 capsule di colore grigio chiaro, contenenti 0,23 mg di ozanimod. Deve prendere una di queste capsule nei giorni da 1 a 4 del trattamento;
 - 3 capsule di colore grigio chiaro e arancione, contenenti 0,46 mg di ozanimod. Deve prendere una di queste capsule nei giorni 5, 6 e 7.
- Il giorno 8 e successivamente, una volta completata la “confezione per l'inizio del trattamento”, passerà a una “confezione di mantenimento” con capsule di colore arancione ciascuna contenente la dose raccomandata di 0,92 mg di ozanimod. Continuerà il trattamento regolare con una capsula da 0,92 mg al giorno. Se ha problemi al fegato cronici lievi o moderati, è possibile che il medico debba ridurre la dose di “mantenimento” a una capsula da 0,92 mg a giorni alterni.

Come prendere Zeposia

- Zeposia è per uso orale.
- Ingerisca la capsula intera.
- Può prendere la capsula con o senza cibo.

Se prende più Zeposia di quanto deve

Se prende più Zeposia di quanto dovrebbe, consulti il medico o si rechi in ospedale immediatamente. Porti con sé la confezione del medicinale e questo foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere Zeposia

- Se dimentica una o più dosi durante i primi 14 giorni di trattamento con Zeposia, consulti il medico per istruzioni riguardo alla ripresa del trattamento.
- Se dimentica una dose di Zeposia dopo i primi 14 giorni di trattamento con Zeposia, la prenda non appena se ne ricorda. Tuttavia, se dimentica la dose per l'intera giornata, salti la dose dimenticata e prenda la dose successiva alla solita ora.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Zeposia

- Non interrompa il trattamento con Zeposia senza consultare prima il medico.
- Consulti il medico riguardo alla ripresa del trattamento se ha interrotto l'assunzione di Zeposia:
 - per 1 giorno o più durante i primi 14 giorni di trattamento;
 - per più di 7 giorni consecutivi tra il giorno 15 e il giorno 28 di trattamento;
 - per più di 14 giorni consecutivi dopo il giorno 28 di trattamento.

Dovrà iniziare nuovamente la “confezione per l'inizio del trattamento”.

Zeposia rimane nell'organismo per un periodo fino a 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il numero di globuli bianchi nel sangue (conta linfocitaria) può rimanere basso anche durante questo periodo e gli effetti indesiderati descritti in questo foglio illustrativo possono ancora verificarsi (vedere paragrafo 2 e “*Possibili effetti indesiderati*” al paragrafo 4).

Informi immediatamente il medico se ritiene che vi sia un peggioramento della SM dopo l'interruzione del trattamento con Zeposia.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Informi immediatamente il medico o il farmacista se nota uno degli effetti indesiderati gravi elencati di seguito:

- **comune:** può riguardare fino a 1 persona su 10
 - bassa frequenza cardiaca
 - infezione delle vie urinarie
 - aumento della pressione sanguigna
- **non comune:** può riguardare fino a 1 persona su 100
 - reazione allergica, i cui segni possono comprendere un'eruzione cutanea
 - visione annebbiata (edema maculare)
- **raro:** può riguardare fino a 1 persona su 1 000
 - infezione cerebrale chiamata leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) (vedere paragrafo 2)
 - danno epatico

Altri effetti indesiderati

Informi il medico o il farmacista se nota uno dei seguenti effetti indesiderati:

- **molto comune:** può riguardare più di 1 persona su 10
 - infezioni del naso o delle narici, della cavità nasale, della bocca, della gola (faringe) o della laringe, causate da virus
 - basso livello di un tipo di globuli bianchi chiamati linfociti
- **comune:** può riguardare fino a 1 persona su 10
 - infiammazione della gola (faringite)
 - infezione respiratoria causata da virus (segno di infezione ai polmoni)
 - herpes zoster (fuoco di Sant' Antonio)
 - herpes simplex o herpes labiali (herpes orale)
 - cefalea
 - abbassamento della pressione sanguigna
 - gonfiore specialmente alle caviglie e ai piedi, a causa della ritenzione di liquidi (edema periferico)
 - aumento dei livelli degli enzimi del fegato o della bilirubina nelle analisi del sangue (un segno di problemi al fegato) o ingiallimento della pelle, delle mucose o degli occhi iperbilirubinemia o livelli elevati di bilirubina nel sangue (ittero)
 - anomalie dei polmoni che possono causare affanno

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Zeposia

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo "Scad."/“EXP”. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
- Non usi questo medicinale se nota segni di danneggiamento o di manomissione della confezione.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Zeposia

- Il principio attivo è ozanimod.
 - *Zeposia 0,23 mg capsule rigide*
Ogni capsula rigida contiene 0,23 mg di ozanimod (come cloridrato).
 - *Zeposia 0,46 mg capsule rigide*
Ogni capsula rigida contiene 0,46 mg di ozanimod (come cloridrato).
 - *Zeposia 0,92 mg capsule rigide*
Ogni capsula rigida contiene 0,92 mg di ozanimod (come cloridrato).
- Gli altri componenti sono
 - *Contenuto della capsula:*
Cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, croscarmellosa sodica, magnesio stearato.
 - *Involucro della capsula*
 - Ogni capsula da 0,23 mg contiene gelatina, titanio biossido (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro nero (E172) e ossido di ferro rosso (E172).
 - Ogni capsula da 0,46 mg contiene gelatina, titanio biossido (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro nero (E172) e ossido di ferro rosso (E172).
 - Ogni capsula da 0,92 mg contiene gelatina, titanio biossido (E171), ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro rosso (E172).
 - *Inchiostro di stampa:* ossido di ferro nero (E172), gommalacca (E904), propilenglicole (E1520), soluzione di ammoniaca concentrata (E527), potassio idrossido (E525)

Descrizione dell'aspetto di Zeposia e contenuto della confezione

- La capsula rigida di Zeposia 0,23 mg misura 14,3 mm, ha testa e corpo opachi di colore grigio chiaro, con "OZA" impresso in inchiostro nero sulla testa e "0.23 mg" sul corpo.
- La capsula rigida di Zeposia 0,46 mg misura 14,3 mm, ha testa opaca di colore arancione e corpo opaco di colore grigio chiaro, con "OZA" impresso in inchiostro nero sulla testa e "0.46 mg" sul corpo.
- La capsula rigida di Zeposia 0,92 mg misura 14,3 mm, ha testa e corpo opachi di colore arancione, con "OZA" impresso in inchiostro nero sulla testa e "0.92 mg" sul corpo.

Confezioni

- Confezione per l'inizio del trattamento è un astuccio contenente 7 capsule rigide: 4 capsule rigide da 0,23 mg e 3 capsule rigide da 0,46 mg.
- Confezione di mantenimento contenente 28 capsule rigide da 0,92 mg oppure 98 capsule rigide da 0,92 mg.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irlanda

Produttore

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>.

Per informazioni dettagliate su questo medicinale, eseguire anche la scansione del codice QR sulla confezione esterna con uno smartphone. Le stesse informazioni sono disponibili al seguente indirizzo: www.zeposia-eu-pil.com.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per ozanimod, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulla sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (sindrome IRIS) provenienti dalla letteratura e alla luce di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che sussista almeno una ragionevole possibilità di una relazione causale tra ozanimod e IRIS. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei prodotti contenenti ozanimod devono essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su ozanimod il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti ozanimod sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.