

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zeposia 0,23 mg kietosios kapsulės
Zeposia 0,46 mg kietosios kapsulės
Zeposia 0,92 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Zeposia 0,23 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra ozanimodo hidrochlorido, atitinkančio 0,23 mg ozanimodo.

Zeposia 0,46 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra ozanimodo hidrochlorido, atitinkančio 0,46 mg ozanimodo.

Zeposia 0,92 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra ozanimodo hidrochlorido, atitinkančio 0,92 mg ozanimodo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

Zeposia 0,23 mg kietosios kapsulės

Šviesiai pilka, nepermatoma 14,3 mm kietoji kapsulė, ant kurios dangtelio juodai išspausdinta „OZA“, o ant korpuso – „0.23 mg“.

Zeposia 0,46 mg kietosios kapsulės

Šviesiai pilko, nepermatomo korpuso 14,3 mm kietoji kapsulė su oranžiniu nepermatomu dangteliu, ant kurios dangtelio juodai išspausdinta „OZA“, o ant korpuso – „0.46 mg“.

Zeposia 0,92 mg kietosios kapsulės

Oranžinė, nepermatoma 14,3 mm kietoji kapsulė, ant kurios dangtelio juodai išspausdinta „OZA“, o ant korpuso – „0.92 mg“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Išsėtinė sklerozė

Zeposia skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (RRIS), kurių liga yra aktyvi, kaip apibrėžiama pagal klinikinius arba vizualizavimo duomenis, gydyti.

Opinis kolitas

Zeposia skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opinio kolitu (OK), kuriems atsakas buvo nepakankamas, išnyko arba kurie netoleravo nei įprasto gydymo, nei biologinio vaistinio preparato, gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą reikia pradėti prižiūrint gydytojui, kuris turi išsėtinės sklerozės (IS) arba opinio kolito (OK) gydymo patirties.

Dozavimas

Reikalingas ozanimodo pradinės dozės didinimo režimas nuo 1-osios dienos iki 7-osios dienos, kuris nurodytas 1 lentelėje. Po 7 dienų dozės didinimo, nuo 8-osios dienos rekomenduojama dozė yra 0,92 mg ozanimodo kartą per parą.

1 lentelė. Dozės didinimo režimas

1-4-oji dienos	0,23 mg kartą per parą
5-7-oji dienos	0,46 mg kartą per parą
Nuo 8-osios dienos (imtinai)	0,92 mg kartą per parą

Kartotinio gydymo pradžia po gydymo sustabdymo

Tas pats dozės didinimo režimas, apibrėžtas 1 lentelėje, rekomenduojamas, kai gydymas sustabdomas:

- 1 dieną arba ilgiau per pirmąsias 14 gydymo dienų;
- daugiau nei 7 dienas iš eilės nuo 15-osios iki 28-osios gydymo dienos;
- daugiau nei 14 dienų iš eilės po 28-osios gydymo dienos.

Jeigu gydymo sustabdymas trunka trumpesnę nei pirmiau nurodytą laikotarpį, gydymą reikia tęsti skiriant kitą dozę, kaip suplanuota.

Tam tikros pacientų grupės

Vyresnių nei 55 metų suaugusiųjų ir senyvų žmonių populiacija

Duomenų apie RRIS sergančius pacientus, kuriems yra > 55 metai, ir apie OK sergančius pacientus, kuriems yra ≥ 65 metai, nepakanka. Pacientams, kuriems yra daugiau nei 55 metai, dozės koreguoti nereikia. IS sergantiems vyresniems nei 55 metų pacientams ir OK sergantiems vyresniems nei 65 metų pacientams gydymą reikia skirti atsargiai dėl nepakankamo duomenų kiekio ir galimos padidėjusios nepageidaujamų reakcijų rizikos šioje populiacijoje, ypač taikant ilgalaikį gydymą (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo lėtinis kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B klasės pagal *Child-Pugh*), rekomenduojama laikytis 7 dienų dozės didinimo režimo, o paskui kas antrą dieną vartoti 0,92 mg dozę (žr. 5.2 skyrių).

Ozanimodo vartojimas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neištirtas. Todėl pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), ozanimodu gydyti negalima (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Zeposia saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Kapsules galima vartoti kartu su maistu arba nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Imunodeficitu būklė, didinanti polinkį į sisteminės oportunistines infekcijas (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, kuriems per paskutinius 6 mėnesius pasireiškė miokardo infarktas (MI), nestabili krūtinės angina, insultas, praeinantis smegenų išemijos priepuolis (PSIP), širdies nepakankamumo dekomensacija, reikalinga hospitalizacijos, arba III/IV klasės širdies nepakankamumas pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association*, NYHA) kriterijus.
- Pacientai, kuriems buvo pasireiškusi arba yra antrojo laipsnio II tipo atrioventrikulinė (AV) blokada, trečiojo laipsnio AV blokada arba sinusinio mazgo silpnumo sindromas, nebent pacientui įtaisytas veikiantis širdies stimulatorius.
- Sunkios aktyvios infekcijos, aktyvios lėtinės infekcijos, tokios kaip hepatitas ir tuberkuliozė (žr. 4.4 skyrių).
- Aktyvūs piktybiniai navikai.
- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*).
- Nėštumo laikotarpis ir vaisingo amžiaus moterys, kurios nenaudoja veiksmingo kontracepcijos metodo (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bradiaritmija

Gydymo ozanimodu pradžia

Prieš pradėdant gydymą ozanimodu, reikia užtikrinti, kad visiems pacientams būtų užregistruota elektrokardiograma (EKG), siekiant nustatyti, ar nėra jau esamų širdies patologijų. Pacientams, kuriems jau yra tam tikrų širdies sutrikimų, rekomenduojama pirmosios dozės stebėsena (žr. toliau).

Gydymo ozanimodu pradžioje gali laikinai sumažėti širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius), todėl tam, kad 8-ąją dieną būtų pasiekta palaikomoji dozė (0,92 mg), turi būti taikomas pradinės dozės didinimo režimas (žr. 4.2 skyrių).

Po pradinės 0,23 mg ozanimodo dozės ŠSD pradėjo mažėti praėjus 4 valandoms, didžiausias vidutinis sumažėjimas nustatytas po 5 valandų, po 6 valandų ŠSD tapo panašus į buvusį pradinio įvertinimo metu. Toliau didinant dozę, kliniškai reikšmingo ŠSD sumažėjimo nenustatyta. Širdies susitraukimo dažnio, mažesnio nei 40 tvinksnų per minutę, nenustatyta. Jei reikia, ozanimodo sukeltą ŠSD sumažėjimą galima atstatyti parenterinėmis atropino arba izoprenalino dozėmis.

Dėl galimo adityvaus ŠSD mažinančio poveikio pradėti gydymą ozanimodu pacientams, vartojantiems beta adrenoblokatorius arba kalcio kanalų blokatorius (pvz., diltiazemą ir verapamilį), reikia atsargiai. Gydymą beta adrenoblokatoriais ir kalcio kanalų blokatoriais galima pradėti pacientams, gydomiems stabiliomis ozanimodo dozėmis.

Ozanimodo vartojimas tuo pačiu metu pacientams, vartojantiems beta adrenoblokatoriaus ir kalcio kanalų blokatoriaus derinį, neištirtas (žr. 4.5 skyrių).

Pirmosios dozės stebėsena pacientams, kuriems jau yra tam tikrų širdies sutrikimų

Dėl laikino ŠSD sumažėjimo rizikos pradėdant gydymą pirmąja ozanimodo doze, pacientams, kurių ŠSD ramybės būsenoje yra < 55 tv./min., kuriems yra antrojo laipsnio [Mobitz'o I tipo] AV blokada arba kuriems anksčiau nustatytas miokardo infarktas arba širdies nepakankamumas, rekomenduojama 6 valandų trukmės simptominės bradikardijos požymių ir simptomų stebėsena (žr. 4.3 skyrių).

Šiuo 6 valandų stebėjimo laikotarpiu kas valandą matuojamas pacientų pulsas ir kraujospūdis. Prieš šį 6 valandų stebėjimo laikotarpį ir jo pabaigoje rekomenduojama užregistruoti EKG.

Rekomenduojama papildomai stebėti pacientus, jeigu praėjus 6 valandoms po dozės vartojimo:

- širdies susitraukimų dažnis yra mažesnis nei 45 tv./min.;
- širdies susitraukimų dažnis po dozės vartojimo yra mažiausios vertės, tai rodo, kad ryškiausias SSD sumažėjimas galbūt dar nepasireiškė;
- po dozės vartojimo praėjus 6 valandoms EKG rodo naujai pasireiškusios antrojo arba didesnio laipsnio AV blokados požymių;
- QTc intervalas yra ≥ 500 ms.

Šiais atvejais būtina pradėti tinkamą gydymą ir stebėjimas turi būti tęsiamas, kol simptomai ar požymiai išnyks. Jei reikalingas medicininis gydymas, stebėjimą reikia tęsti per naktį, o po antros ozanimodo dozės reikia kartoti 6 valandų stebėsenos laikotarpį.

Prieš pradedant gydymą ozanimodu toliau nurodytiems pacientams, reikia pasitarti su kardiologu, siekiant nuspręsti, ar galima saugiai pradėti gydymą ozanimodu, ir nustatyti tinkamiausią stebėsenos strategiją:

- anksčiau pasireiškę širdies sustojimas, smegenų kraujotakos sutrikimas, nekontroliuojama hipertenzija arba sunki negydyta miego apnėja, anksčiau pasireiškusi pakartotinė sinkopė arba simptomatinė bradikardija;
- jau esamas reikšmingas QT intervalo pailgėjimas (QTc daugiau nei 500 ms) arba kita QT pailgėjimo rizika, ir pacientai, vartojantys ne beta adrenoblokatorius ir kalcio kanalų blokatorius, o kitus vaistinius preparatus, kurie gali sustiprinti bradikardiją;
- pacientams, vartojantiems Ia klasės (pvz., chinidiną, dizopiramidą) arba III klasės (pvz., amjodaroną, sotalolį) vaistinius preparatus nuo aritmijos, kurie buvo susiję su dvikryptės verpstinės skilvelinės tachikardijos (*torsades de pointes*) pasireiškimo atvejais pacientams, kuriems nustatyta bradikardija, ozanimodo vartojimo tyrimų neatlikta.

Kepenų pažeida

Gauta pranešimų apie aminotransferazių ir gamaglutamiltransferazės (GGT) aktyvumo bei bilirubino kiekio padidėjimą pacientams, gydomiems ozanimodu (žr. 4.8 skyrių).

Vaistinių preparatų patiekus į rinką, pacientams, gydomiems ozanimodu, pasireiškė kliniškai reikšmingos kepenų pažeidos atvejų. Kepenų pažeidos požymiai, įskaitant padidėjusį kepenų fermentų aktyvumą serume ir padidėjusį bendrojo bilirubino kiekį, pasireiškė jau praėjus dešimčiai dienų po pirmosios dozės vartojimo. Dėl sunkios kepenų pažeidos gali prireikti kepenų transplantacijos (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradedant gydymą ozanimodu, reikia turėti paskutinius (t. y., paskutinių 6 mėnesių) duomenis apie transaminazių aktyvumą ir bilirubino kiekį. Jeigu nėra klinikinių simptomų, kepenų transaminazių aktyvumą ir bilirubino kiekį reikia tirti 1, 3, 6, 9 ir 12 mėnesiais gydymo metu ir periodiškai paskui. Jeigu kepenų transaminazių aktyvumas padidėja ir daugiau nei 5 kartus viršija VNR, reikia tirti dažniau, įskaitant bilirubino kiekio ir šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumo serume tyrimus. Jeigu patvirtinamas daugiau nei 5 kartus VNR viršijantis kepenų transaminazių aktyvumas arba mažiausiai 3 kartus VNR viršijantis kepenų transaminazių aktyvumas, kai bilirubino kiekis serume daugiau kaip 2 kartus viršija VNR, reikia sustabdyti gydymą ozanimodu ir jį vėl pradėti tik tada, kai kepenų transaminazių aktyvumo vertės normalizuosis (įskaitant atvejus, kai nustatoma kita kepenų disfunkcijos priežastis).

Pacientams, kuriems pasireiškė kepenų disfunkcijai būdingų simptomų, pvz., nepaaiškinamas pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, nuovargis, anoreksija arba gelta ir (arba) tamsus šlapimas, reikia ištirti kepenų fermentų aktyvumą, ir jeigu patvirtinamas reikšmingas kepenų pažeidimas, gydymą ozanimodu reikia nutraukti. Gydymas bus atnaujinamas, priklausomai nuo to, ar bus nustatyta kita kepenų pažeidimo priežastis ir palyginus gydymo naudą pacientui su kepenų disfunkcijos pakartotinio atsiradimo rizika.

Pacientams, jau sergantiems kepenų liga, vartojant ozanimodą gali būti didesnė padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo rizika (žr. 4.2 skyrių).

Ozanimodo skyrimas pacientams, kuriems nustatytas sunkus jau esamas kepenų pažeidimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), neištirtas, todėl šiems pacientams ozanimodo skirti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Imunitetą slopinantis poveikis

Ozanimodas turi imunitetą slopinantį poveikį, kuris pacientams predisponuoja infekcijos riziką, įskaitant oportunistines infekcijas, ir gali padidinti piktybinių navikų, įskaitant odos, pasireiškimo riziką. Gydytojams reikia atidžiai stebėti pacientus, ypač tuos, kuriems jau yra sutrikimų arba žinomų rizikos veiksnių, pvz., anksčiau taikytas imunitetą slopinantis gydymas. Jeigu įtariama ši rizika, gydytojui reikia kiekvienu atveju individualiai apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą (žr. 4.3 skyrių).

Infekcijos

Ozanimodas sukelia vidutinį periferinio kraujo limfocitų kiekio sumažėjimą iki maždaug 45 % pradinio įvertinimo vertės, dėl grįžtamojo limfocitų kaupimosi limfoidiniuose audiniuose. Todėl ozanimodas gali padidinti jautrumą infekcijoms (žr. 4.8 skyrių).

Prieš pradedant gydymą ozanimodu, reikia turėti paskutinio (t. y., paskutinių 6 mėnesių arba po ankstesnio IS arba OK gydymo nutraukimo) bendrojo kraujo tyrimo (BKT) duomenis, įskaitant limfocitų kiekį.

Gydymo metu taip pat rekomenduojama periodiškai įvertinti BKT. Jeigu patvirtinamas absoliutusias limfocitų kiekis $< 0,2 \times 10^9/l$, gydymą ozanimodu reikia sustabdyti iki tol, kol jų kiekis pasieks $> 0,5 \times 10^9/l$, tada galima apsvarstyti gydymo ozanimodu atnaujinimą.

Pacientams, kuriems yra bet kokia aktyvi infekcija, gydymo ozanimodu pradžią reikia atidėti, kol infekcija išnyks.

Pacientams reikia nurodyti kuo greičiau pranešti gydytojui apie infekcijos simptomus. Pacientams, kuriems gydymo metu pasireiškė infekcijos simptomų, reikia taikyti veiksmingas diagnostines ir terapines priemones. Jeigu pacientui pasireiškė sunki infekcija, reikia apsvarstyti galimybę sustabdyti gydymą ozanimodu.

Kadangi po gydymo nutraukimo ozanimodo eliminacija gali trukti iki 3 mėnesių, visą šį laikotarpį reikia toliau stebėti, ar nepasireiškė infekcijų.

Ankstesnis arba gydymo metu kartu taikomas gydymas priešnavikiniais, nekortikosteroidiniais imunosupresiniais arba imunomoduliuojančiais vaistiniais preparatais

IS ir OK klinikinių tyrimų metu pacientams, gydomiems ozanimodu, nebuvo galima kartu skirti IS ir OK gydymo priešnavikiniais, nekortikosteroidiniais imunosupresiniais (pvz., azatioprinu ir 6-merkaptopurinu sergantiems OK) arba imunomoduliuojančiais vaistiniais preparatais. Tikėtina, kad ozanimodo vartojimas kartu su bet kuriuo iš šių vaistinių preparatų didintų imuniteto slopinimo riziką, todėl reikia vengti šio derinio vartojimo.

OK klinikinių tyrimų metu buvo leista kartu vartoti kortikosteroidus ir nebuvo nustatyta, kad jie turėtų įtakos ozanimodo saugumui ar veiksmingumui, tačiau ozanimodo ir kortikosteroidų derinio ilgalaikio vartojimo duomenys yra nepakankami. Po imunosupresinių vaistinių preparatų vartojimo pradedant vartoti ozanimodą, reikia atsižvelgti į pusinės eliminacijos laiką ir veikimo būdą, siekiant išvengti adityvaus poveikio imunitetui ir tuo pat metu sumažinti ligos reaktyvinimo riziką.

Paprastai gydymą ozanimodu galima pradėti iš karto po gydymo interferonu (IFN) ar glatirameru nutraukimo.

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL)

PDL yra oportunistinė virusinė smegenų infekcija, kurią sukelia Džono Kaningemo virusas (angl. *John Cunningham virus*, JCV), paprastai pasireiškianti pacientams, kurių imunitetas nusilpęs, ir galinti baigtis mirtimi arba sunkia negalia. Gauta pranešimų apie PDL atvejus pacientams, kuriems buvo taikomas gydymas ozanimodu (žr. 4.8 skyrių). JCV infekcija, dėl kurios pasireiškia PDL, buvo susijusi su kai kuriais rizikos veiksniais (pvz., politerapija imunosupresantais, pacientai, kurių imunitetas yra labai nusilpęs). Tipiniai simptomai, siejami su PDL, yra įvairūs, jie progresuoja per kelias dienas ar savaites, tarp jų yra progresuojantis vienos kūno pusės silpnumas arba galūnių nerangumas, regos sutrikimas ir mąstymo, atminties bei orientacijos pokyčiai, sukeliantys sumišimą ir asmenybės pokyčius.

Gydytojai turi budriai stebėti, ar nėra klinikinių simptomų arba MRT duomenų, kurie gali rodyti PDL. MRT duomenys gali rodyti PDL prieš atsirandant klinikinių požymių arba simptomų. Įtarus PDL, gydymą ozanimodu reikia laikinai nutraukti, kol bus atmesta PDL galimybė. Jeigu PDL patvirtinama, gydymą ozanimodu reikia visam laikui nutraukti.

Gauta pranešimų apie imuniteto atsistatymo uždegiminį sindromą (IAUS) IS sergantiems pacientams, gydytiems S1P receptorių modulatoriais. Šiems pacientams atsirado PDL ir dėl to reikėjo nutraukti gydymą. IAUS pasireiškia klinikiniu paciento būklės pablogėjimu, kuris gali būti greitas, dėl jo galimos sunkios neurologinės komplikacijos ar mirtis ir jis dažnai siejamas su būdingais pokyčiais MRT. PDL sergantiems pacientams IAUS paprastai pasireiškia per kelias savaites ar mėnesius po to, kai nutraukiamas S1P receptorių moduliatorių vartojimas. Reikia stebėti IAUS vystymąsi ir skirti atitinkamą susijusio uždegimo gydymą.

Vakcinacija

Klinikinių duomenų apie vakcinacijos veiksmingumą ir saugumą ozanimodą vartojantiems pacientams nėra. Gydymo ozanimodu metu ir paskui 3 mėnesius reikia vengti vakcinacijos gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis.

Jeigu reikalinga imunizacija gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis, ją reikia atlikti likus mažiausiai 1 mėnesiui iki gydymo ozanimodu pradžios. Prieš pradėdant gydymą ozanimodu pacientams, kuriems nėra dokumentais pagrįsto susidariusio imuniteto *varicella-zoster* virusui (VZV), rekomenduojama juos paskiepyti vakcina nuo VZV.

Odos navikai

Pusę navikų, nustatytų vartojant ozanimodą IS kontroliuojamuosiuose III fazės tyrimuose, sudarė nemelanomos tipo odos piktybiniai navikai; bazinių ląstelių karcinoma buvo dažniausiai pasitaikantis odos navikas ir jos pasireiškimo dažnis buvo panašus apibendrintose ozanimodo (0,2 %, 3 pacientai) ir IFN β-1a (0,1 %, 1 pacientas) vartojusiųjų grupėse.

Tarp OK kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu ozanimodu gydytų pacientų vienas pacientas (0,2 %) indukcinio tyrimo laikotarpiu sirgo odos plokščialąsteline karcinoma ir vienas pacientas (0,4 %) palaikomojo tyrimo laikotarpiu sirgo bazinių ląstelių karcinoma. Tarp pacientų, vartojusių placebo, tokių atvejų nebuvo.

Dėl galimos piktybinių odos darinių augimo rizikos ozanimodu gydomus pacientus reikia įspėti nebūti tiesioginiuose saulės spinduliuose be apsaugos priemonių. Šiems pacientams negalima skirti fototerapijos kartu su UV-B spinduliuote arba fotochemoterapijos (PUVA).

Geltonosios dėmės edema

Geltonosios dėmės edema su regėjimo sutrikimais arba be jų vartojant ozanimodą pastebėta (žr. 4.8 skyrių) pacientams, kuriems jau yra rizikos veiksniai arba gretutinių būklių.

Pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė uveitas arba cukrinis diabetas, arba kuriems yra gretutinė tinklainės liga, yra padidėjusi geltonosios dėmės edemos pasireiškimo rizika (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, sergantiems cukriniu diabetu, uveitu arba anksčiau sirgusiems tinklainės liga, rekomenduojama atlikti oftalmologinį įvertinimą prieš pradedant gydymą ozanimodu ir tolesnius įvertinimus gydymo metu.

Pacientus, kuriems pasireiškė geltonosios dėmės edemos sukelti regėjimo sutrikimų simptomai, reikia iširti, ir jeigu jie patvirtinami, gydymą ozanimodu reikia nutraukti. Sprendimą, ar gydymą ozanimodu galima atnaujinti praėjus simptomams, reikia priimti atsižvelgiant į galimą naudą ir riziką konkrečiam pacientui.

Grižtamosios užpakalinės encefalopatijos sindromas (GUES)

GUES yra sindromas, kuriam būdingas staigiai pasireiškiantis stiprus galvos skausmas, sumišimas, priepuoliai ir pablogėjęs regėjimas. GUES simptomai dažniausiai yra grįžtamojo pobūdžio, tačiau gali išsivystyti iki išeminio insulto arba kraujo išsiliejimo į smegenis. IS kontroliuojamųjų klinikinių ozanimodo tyrimų metu nustatytas vienas GUES atvejis pacientui, sirgusiam *Guillain-Barré* sindromu. Jeigu įtariamas GUES, gydymą ozanimodu reikia nutraukti.

Poveikis kraujospūdžiui

IS ir OK kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu hipertenzija dažniau stebėta pacientams, gydytiems ozanimodu, nei pacientams, gydytiems IFN β -1a, leidžiamu į raumenis (i.m.), (IS) arba vartojusiems placebo (OK), ir pacientams, tuo pačiu metu vartojusiems ozanimodą ir SSRI arba SNRI (žr. 4.8 skyrių). Gydymo ozanimodu metu reikia reguliariai stebėti kraujospūdį.

Poveikis kvėpavimo sistemai

Ozanimodą reikia vartoti atsargiai pacientams, sergantiems sunkia kvėpavimo sistemos liga, plaučių fibroze ir lėtine obstrukcine plaučių liga.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai

Ozanimodo vartoti kartu su monoaminooksidazės (MAO) inhibitoriais arba CYP2C8 induktoriais (rifampicinu) nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys

Dėl rizikos vaisiui ozanimodo negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja veiksmingo kontracepcijos metodo. Prieš pradedant gydymą vaisingo amžiaus moterys turi būti informuojamos apie šią riziką vaisiui, jų nėštumo testo rezultatas privalo būti neigiamas ir jos privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu, ir paskui bent 3 mėnesius po gydymo nutraukimo (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius ir Kontroliniame sąraše sveikatos priežiūros specialistui pateikiamą informaciją).

IS ligos aktyvumo atsinaujinimas nutraukus ozanimodo vartojimą

Nutraukus kito S1P receptoriaus modulatoriaus vartojimą, retai buvo pranešta apie sunkų ligos paūmėjimą, įskaitant ligos atsinaujinimą. Vykstant ilgalaikiam tęstiniam ozanimodo tyrimui, pacientams visam laikui nutraukus ozanimodo vartojimą, klinikiniai atkryčiai pasireiškė 3,3 % pacientų, tačiau nė vienam iš jų nebuvo sunkaus ligos paūmėjimo ar reikšmingo negalios padidėjimo. Nutraukus gydymą ozanimodu, reikia stebėti, ar pacientams nėra ligos aktyvumo atsinaujinimo požymių, ir, jei reikia, skirti tinkamą gydymą.

Nutraukus PDL sergančių pacientų gydymą ozanimodu rekomenduojama stebėti, ar jiems nepasireiškia imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas (PDL-IAUS) (žr. pirmiau pateiktą skyrių „Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija“).

Sudėtyje esančio natrio kiekis

Šio vaistinio preparato kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Sudėtyje esančio kalio kiekis

Šio vaistinio preparato kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Gydymas priešnavikiniais, imunomoduliuojančiais arba nekortikosteroidiniais imunosupresiniais vaistiniais preparatais

Negalima kartu skirti gydymo priešnavikiniais, imunomoduliuojančiais arba nekortikosteroidiniais imunosupresiniais vaistiniais preparatais dėl adityvaus poveikio imuninei sistemai rizikos (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vakcinacija

Gydymo ozanimodu metu ir iki 3 mėnesių po gydymo vakcinacija gali būti mažiau veiksminga. Vakcinacija gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis gali kelti infekcijų riziką, todėl gydymo ozanimodu metu ir iki 3 mėnesių po gydymo tokios vakcinacijos reikia vengti (žr. 4.4 skyrių).

Monoaminooksidazės (MAO) inhibitorių poveikis ozanimodui

Galima klinikinė sąveika su MAO inhibitoriais neištirta. Tačiau vartojant kartu su monoaminooksidazės B (MAO-B) inhibitoriais, gali sumažėti pagrindinių aktyvių metabolitų ekspozicija, todėl gali sumažėti klinikinis atsakas. MAO inhibitorių (pvz., selegilino, fenelzino) vartoti kartu su ozanimodu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

CYP2C8 induktorių poveikis ozanimodui

Vartojant 600 mg rifampicino (stipraus CYP3A ir P-gp induktoriaus ir vidutinio stiprumo CYP2C8 induktoriaus) kartą per parą esant pusiausvyrinei apykaitai kartu su vienkartinę 0,92 mg ozanimodo doze, pagrindinių aktyvių metabolitų ekspozicija (AUC) sumažėjo maždaug 60 % veikiant CYP2C8 indukcijai, dėl to gali sumažėti klinikinis atsakas. CYP2C8 induktorių (pvz., rifampicino) vartoti kartu su ozanimodu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Ozanimodo poveikis vaistiniams preparatams, kurie lėtina širdies susitraukimų dažnį arba atrioventrikulinį laidumą (pvz., beta adrenoblokatoriams arba kalcio kanalų blokatoriams)

Sveikiems tiriamiesiems viena 0,23 mg ozanimodo dozė kartu su 80 mg ilgai veikiančio propranololio kartą per parą arba 240 mg diltiazemo kartą per parą esant pusiausvyrinei apykaitai nesukėlė jokių papildomų kliniškai reikšmingų SSD ir PR intervalo pokyčių, palyginti su vien propranololio arba diltiazemo vartojimu. Pradėti gydymą ozanimodu pacientams, vartojantiems beta adrenoblokatorių arba kalcio kanalų blokatorių, reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, vartojantiems kitus bradikardiją galinčius sustiprinti vaistinius preparatus arba vaistinius preparatus nuo aritmijos (kurie buvo susiję su dvikryptės verpstinės skilvelinės tachikardijos pasireiškimo atvejais pacientams, kuriems nustatyta bradikardija), ozanimodo vartojimo tyrimų neatlikta.

CYP2C8 inhibitorių poveikis ozanimodui

Vartojant po 600 mg gemfibrozilio (stipraus CYP2C8 inhibitoriaus) du kartus per parą esant pusiausvyrinei apykaitai kartu su vienkartinę 0,46 mg ozanimodo doze, pagrindinių aktyvių metabolitų

ekspozicija (AUC) padidėjo maždaug 47-69 %. Ozanimodą kartu su stipriais CYP2C8 inhibitoriais (pvz., gemfibroziliu, klopidoireliu) reikia vartoti atsargiai.

Krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) inhibitorių poveikis ozanimodui

Vartojant ozanimodą kartu su stipriu BCRP inhibitoriumi ciklosporinu, poveikio ozanimodo ir jo pagrindinių aktyvių metabolitų (CC112273 ir CC1084037) ekspozicijai nebuvo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / moterų kontracepcija

Zeposia negalima vartoti vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja veiksmingo kontracepcijos metodo (žr. 4.3 skyrių). Todėl, prieš pradedant gydymą vaisingo amžiaus moterims, turi būti atliktas nėštumo testas ir jo rezultatas privalo būti neigiamas, testą reikia kartoti tinkamais intervalais. Turi būti suteikta konsultacija dėl rizikos vaisiui. Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo ozanimodu metu ir paskui bent 3 mėnesius po gydymo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Konkrečios priemonės taip pat įtrauktos į Kontrolinį sąrašą sveikatos priežiūros specialistui. Šios priemonės turi būti įgyvendintos prieš skiriant ozanimodą pacientėms moterims ir gydymo metu.

Nutraukiant gydymą ozanimodu, kai planuojamas nėštumas, reikia apsvarstyti galimą ligos atsinaujinimą (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie ozanimodo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, įskaitant vaisiaus praradimą ir apsigimimus, ypač kraujagyslines malformacijas, generalizuotą edemą (anasarką) bei sėklidžių ir slankstelių padėties anomalijas (žr. 5.3 skyrių). Žinoma, kad sfingozino 1-fosfatas dalyvauja formuojantis kraujagyslėms embriogenezės metu (žr. 5.3 skyrių).

Todėl Zeposia negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Zeposia vartojimą reikia nutraukti likus 3 mėnesiams iki planuojamo nėštumo (žr. 4.4 skyrių). Jei gydymo metu moteris pastoja, Zeposia vartojimą būtina nutraukti. Gydytojas turi suteikti konsultaciją dėl su gydymu susijusios kenksmingo poveikio vaisiui rizikos ir reikia atlikti ultragarsinius tyrimus.

Žindymas

Žindymo metu ozanimodas / metabolitai išsiskiria į gydomų gyvūnų patelių pieną (žr. 5.3 skyrių). Dėl galimų ozanimodo / metabolitų sukeliamų sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams ozanimodu gydomoms moterims žindyti negalima.

Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmonių vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai nepageidaujamo poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Zeposia gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo nosiaryklės uždegimas (12,3 %), padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas (5 %) ir padidėjęs gama glutamiltransferazės (GGT) aktyvumas (5,4 %). Pradėjus gydymą ozanimodu gali pasireikšti laikina bradikardija, kuri paprastai praeina iki pirmosios savaitės pabaigos. Kitos sunkios nepageidaujamos reakcijos: sunkios oportunistinės infekcijos (gauta pranešimų apie PDL atvejus pacientams, kuriems buvo taikomas gydymas ozanimodu), geltonosios dėmės edema (žr. 4.4 skyrių), hipertenzija ir reti kliniškai reikšmingos kepenų pažeidimo atvejai (žr. 4.4 skyrių).

IS klinikinių tyrimų metu dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, buvo susijusios su padidėjusiu kepenų fermentų aktyvumu (1,1 %). OK kontroliuojamuosiuose klinikiniuose tyrimuose kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, dėl kurio gydymas buvo nutrauktas, pasireiškė 0,4 % pacientų. Pacientams, sergantiems išsėtine skleroze ir opiniu kolitu, bendrieji saugumo duomenys buvo panašūs.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

IS ir OK klinikiniuose tyrimuose bei pradėjus tiekti vaistinių preparatų į rinką, ozanimodu gydytiems pacientams nustatytos (įskaitant gautus spontaniškus pranešimus) nepageidaujamos reakcijos toliau išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) bei visų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnį. Kiekvienoje OSK ir dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

OSK	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Nosiaryklės uždegimas
	Dažnas	Faringitas
		Virusinė kvėpavimo takų infekcija*****
		Šlapimo takų infekcija*,*****
		Juostinė pūslelinė*****
		Paprastoji pūslelinė*****
	Retas	Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Limfopenija*****
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas (įskaitant išbėrimą ir dilgėlinę*)
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Galvos skausmas
Akių sutrikimai	Nedažnas	Geltonosios dėmės edema**
Širdies sutrikimai	Dažnas	Bradikardija*,*****
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija*†,*****
		Ortostatinė hipotenzija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažnas	Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas*****
		Padidėjęs gamaglutamiltransferazės aktyvumas*****
		Padidėjęs bilirubino kiekis kraujyje*****
	Retas	Kepenų pažeidimas****

OSK	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Periferinė edema
Tyrimai	Dažnas	Nenormalūs plaučių funkcijos tyrimo rezultatai****

*Mažiausiai viena iš šių nepageidaujamų reakcijų buvo nustatyta kaip sunki

† Įskaitant hipertenziją, pirminę arterinę hipertenziją ir padidėjusį kraujospūdį (žr. 4.4 skyrių).

** pacientams, kuriems jau yra rizikos veiksnių (žr. 4.4 skyrių)

*** įskaitant sumažėjusius plaučių funkcijos tyrimo rodiklius, nenormalius spirometrijos rodiklius, sumažėjusius forsuotos gyvybinės plaučių talpos rodiklius, sumažėjusius plaučių difuzinės galios anglies monoksido rodiklius, sumažėjusius forsuoto iškvėpimo tūrio rodiklius

**** Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta pradėjus tiekti vaistinį preparatą į rinką

***** Žr. pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymą

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

IS klinikinių tyrimų metu 1,6 % pacientų, gydytų 0,92 mg ozanimodo, ir 1,3 % pacientų, gydytų IFN β-1a i.m., pasireiškė 5 kartus viršutinės normos ribą (VNR) viršijantis arba didesnis ALT aktyvumas. 5,5 % pacientų, gydytų ozanimodu, ir 3,1 % pacientų, gydytų IFN β-1a i.m., pasireiškė 3 kartus VNR viršijantis arba didesnis padidėjimas. Laiko iki 3 kartus VNR viršijančio padidėjimo mediana buvo 6 mėnesiai. Didžiajai daliai (79 %) tęsiant gydymą ozanimodu, vertės vėl tapo < 3 kartus VNR viršijančiomis per maždaug 2-4 savaites. Gydymas ozanimodu buvo nutraukiamas, kai buvo patvirtinamas padidėjimas, daugiau nei 5 kartus viršijantis VNR. Iš viso dėl padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo gydymas buvo nutrauktas 1,1 % IS pacientų, gydytų 0,92 mg ozanimodo, ir 0,8 % pacientų, gydytų IFN beta-1a i.m.

OK klinikinių tyrimų indukcinio laikotarpio metu 0,9 % pacientų, gydytų 0,92 mg ozanimodo doze, ir 0,5 % pacientų, vartojusių placebo, pasireiškė 5 kartus VNR viršijantis arba didesnis ALT aktyvumo padidėjimas, o palaikomojo laikotarpio metu šis padidėjimas pasireiškė atitinkamai 0,9 % pacientų ir nė vienam pacientui. Indukcinio laikotarpio metu 2,6 % OK sirgusių pacientų, gydytų 0,92 mg ozanimodo doze, ir 0,5 % pacientų, vartojusių placebo, pasireiškė 3 kartus VNR viršijantis arba didesnis ALT padidėjimas, o palaikomojo laikotarpio metu šis padidėjimas pasireiškė atitinkamai 2,3 % pacientų ir nė vienam pacientui. Kontroliuojamųjų ir nekontroliuojamųjų OK klinikinių tyrimų metu didžioji dalis (96 %) pacientų, kuriems ALT daugiau nei 3 kartus viršijo VNR, tęsė gydymą ozanimodu ir jiems ALT vertės vėl tapo mažiau nei 3 kartus VNR viršijančiomis per maždaug 2-4 savaites.

Iš viso kontroliuojamųjų OK klinikinių tyrimų metu dėl padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo gydymas buvo nutrauktas 0,4 % pacientų, gydytų 0,92 mg ozanimodo doze, ir nebuvo nutrauktas nė vienam pacientui, vartojusiam placebo.

Pradėjus tiekti vaistinį preparatą į rinką, gauta pranešimų apie sunkius kepenų pažeidimus atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Bradiaritmija

Po pirmosios 0,23 mg ozanimodo dozės didžiausias vidutinis ŠSD sėdint arba gulint ant nugaros išmatuotas sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo buvo nustatytas 1-ąją dieną po 5 valandų (1,2 tv./min. ŠSD sumažėjimas IS klinikiniuose tyrimuose ir 0,7 tv./min. ŠSD sumažėjimas OK klinikiniuose tyrimuose), o po 6 valandų širdies susitraukimų dažnis tapo panašus į buvusį pradinio įvertinimo metu. Toliau didinant dozę, kliniškai reikšmingo ŠSD sumažėjimo nenustatyta.

IS klinikinių tyrimų metu pirmąją gydymo dieną (1 dieną) bradikardija nustatyta 0,5 % pacientų, gydytų ozanimodu, ir 0 % pacientų, gydytų IFN β-1a i.m. Po 1 dienos bradikardija pasireiškė 0,8 % pacientų, gydytų ozanimodu, ir 0,7 %, gydytų IFN β-1a i.m. (žr. 5.1 skyrių). Paprastai pacientams, kuriems pasireiškė bradikardija, simptomų nebuvo. Širdies susitraukimo dažnio, mažesnio nei 40 tvinksnų per minutę, nenustatyta.

IS klinikinių tyrimų metu pirmojo laipsnio atrioventrikulinė blokada nustatyta 0,6 % (5 iš 882) pacientų, gydytų ozanimodu, ir 0,2 % (2 iš 885) pacientų, gydytų IFN β -1a i.m. Iš atvejų, nustatytų vartojant ozanimodą, 0,2 % buvo nustatyti 1-ąją dieną, o 0,3 % – po 1-osios dienos.

OK klinikinių tyrimų indukcinio laikotarpio metu pirmąją gydymo dieną (1-ąją dieną) bradikardija nustatyta 0,2 % pacientų, gydytų ozanimodu, ir nenustatyta nė vienam pacientui, vartojusiam placebo. Po 1-osios dienos bradikardija pasireiškė 0,2 % pacientų, gydytų ozanimodu. Palaikomojo laikotarpio metu bradikardija nenustatyta.

Padidėjęs kraujospūdis

IS klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems ozanimodu, sistolinis kraujospūdis vidutiniškai padidėjo maždaug 1-2 mm Hg, palyginti su IFN β -1a i.m., o diastolinis padidėjo maždaug 1 mm Hg, palyginti su IFN β -1a i.m. Sistolinio kraujospūdžio padidėjimas pirmą kartą pastebėtas maždaug po 3 mėnesių nuo gydymo pradžios ir išliko stabilus viso gydymo metu.

Su hipertenzija susiję reiškiniai (hipertenzija, pirminė arterinė hipertenzija ir padidėjęs kraujospūdis) kaip nepageidaujama reakcija buvo nustatyti 4,5 % pacientų, gydytų 0,92 mg ozanimodu, ir 2,3 % pacientų, gydytų IFN β -1a i.m.

OK klinikinių tyrimų indukcinio laikotarpio metu ozanimodu gydytiems pacientams sistolinis kraujospūdis vidutiniškai padidėjo 1,4 mm Hg, palyginti su placebo (3,7 ir 2,3 mm Hg), o diastolinis padidėjo 1,7 mm Hg, palyginti su placebo (2,3 ir 0,6 mm Hg). Palaikomojo laikotarpio metu ozanimodu gydytiems pacientams vidutinis sistolinio kraujospūdžio padidėjimas, palyginti su placebo, buvo 3,6 mm Hg (5,1 ir 1,5 mm Hg), o diastolinis padidėjo 1,4 mm Hg, palyginti su placebo (2,2 ir 0,8 mm Hg).

Hipertenzija kaip nepageidaujama reakcija indukcinio laikotarpio metu nustatyta 1,2 % pacientų, gydytų 0,92 mg ozanimodo doze, ir nenustatyta nė vienam pacientui, vartojusiam placebo.

Palaikomojo laikotarpiu hipertenzija nustatyta 2,2 % kiekvienos gydymo grupės pacientų.

Hipertenzinė krizė nustatyta dviem pacientams, vartojusiems ozanimodą, kuriems būklė pagerėjo nesustabdžius gydymo, ir vienam pacientui, vartojusiam placebo.

Kraujo limfocitų kiekio sumažėjimas

IS klinikinių tyrimų metu 3,3 % pacientų ir OK kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu 3 % pacientų limfocitų kiekis tapo mažesnis nei $0,2 \times 10^9/l$; tęsiant gydymą ozanimodu, šios vertės paprastai vėl tapdavo didesnės nei $0,2 \times 10^9/l$.

Infekcijos

IS klinikinių tyrimų metu bendrasis infekcijų dažnis (35 %) vartojant 0,92 mg ozanimodo dozę buvo panašus kaip gydant IFN β -1a i.m. IS klinikinių tyrimų metu bendrasis sunkių infekcijų dažnis gydant ozanimodu (1 %) ir IFN β -1a i.m. (0,8 %) buvo panašus.

OK klinikinių tyrimų indukcinio laikotarpio metu bendrasis infekcijų dažnis ir sunkių infekcijų dažnis gydant ozanimodu arba placebo buvo panašus (atitinkamai 9,9 %, plg. su 10,7 %, ir 0,8 %, plg. su 0,4 %). Palaikomojo laikotarpio metu bendrasis infekcijų dažnis ozanimodu gydytiems pacientams buvo didesnis nei placebo vartojusiems pacientams (23 %, plg. su 12 %), o sunkių infekcijų dažnis buvo panašus (0,9 %, plg. su 1,8 %).

Ozanimodas padidino herpes virusinės infekcijos, viršutinių kvėpavimo takų infekcijų ir šlapimo takų infekcijos riziką.

Herpetinės infekcijos

IS klinikinių tyrimų metu juostinė pūslelinė kaip nepageidaujama reakcija nustatyta 0,6 % pacientų, gydytų 0,92 mg ozanimodo doze, ir 0,2 % pacientų, gydytų IFN β -1a i.m.

OK klinikinių tyrimų indukcinio laikotarpio metu juostinė pūslelinė pasireiškė 0,4 % pacientų, vartojusių 0,92 mg ozanimodo dozę, ir nepasireiškė nė vienam pacientui, vartojusiam placebo.

Palaikomoju laikotarpiu juostinė pūslelinė pasireiškė 2,2 % pacientų, vartojusių 0,92 mg ozanimodo dozę, ir 0,4 % pacientų, vartojusių placebo. Nė vienas atvejis nebuvo sunkus ar išplitęs.

Kvėpavimo sistema

Gydant ozanimodu pastebėtas nedidelis nuo dozės priklausomas forsuito iškvėpimo tūrio per 1 sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in 1 Second*, FEV1) ir forsuitos gyvybinės plaučių talpos (angl. *Forced Vital Capacity*, FVC) sumažėjimas. IS klinikinių tyrimų metu 3-įjį ir 12-ąjį gydymo mėnesiais FEV1 (FVC) pokyčių mediana 0,92 mg ozanimodo grupėje, palyginti su pradiniu vertinimu, buvo atitinkamai -0,07 l ir -0,1 l (-0,05 l ir -0,065 l), tuo tarpu mažesni pokyčiai nuo pradinio įvertinimo nustatyti IFN β-1a grupėje (FEV1: -0,01 l ir -0,04 l, FVC: 0,00 l ir -0,02 l).

Panašiai kaip IS klinikiniuose tyrimuose, OK klinikinių tyrimų indukcinio laikotarpio metu buvo stebimas nedidelis vidutinis plaučių funkcijos tyrimų rodiklių sumažėjimas vartojant ozanimodą, palyginti su placebo (FEV1 ir FVC). Palaikomojo laikotarpio metu ilgą laiką gydant ozanimodu šis rodiklis toliau nemažėjo, o šie nedideli plaučių funkcijos tyrimų rodiklių pokyčiai buvo grįžtami pacientams, kurie kartotinių atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti placebo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pacientams perdozavus ozanimodo, reikia stebėti, ar neatsirado bradikardijos požymių ir simptomų, kuriuos gali reikėti stebėti ir naktį. Reikia reguliariai matuoti ŠSD ir kraujospūdį bei užregistruoti EKG (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Ozanimodo sukiamą ŠSD sumažėjimą galima atstatyti parenteriniu atropinu arba izoprenalinu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, sfingozino-1-fosfato (S1P) receptorių modulatoriai, ATC kodas – L04AE02.

Veikimo mechanizmas

Ozanimodas yra stiprus sfingozino 1-fosfato (S1P) receptoriaus modulatorius, kuris su dideliu afiniškumu jungiasi prie sfingozino 1-fosfato receptorių 1 ir 5. Ozanimodas S1P₂, S1P₃ ir S1P₄ receptorius veikia minimaliai arba jų neveikia. *In vitro* ozanimodo ir jo pagrindinių aktyvių metabolitų aktyvumas bei selektyvumas S1P₁ bei S1P₅ atžvilgiu buvo panašus. Ozanimodo gydomojo poveikio sergant IS arba OK mechanizmas nežinomas, tačiau jis gali būti susijęs su sumažėjusia limfocitų migracija į centrinę nervų sistemą (CNS) ir žarnyną.

Ozanimodo sukeltas limfocitų kiekio sumažėjimas periferinėje kraujotakoje daro skirtingą poveikį leukocitų subpopuliacijoms, labiau sumažėjant ląstelių, dalyvaujančių adaptaciniame imuniniame atsake, skaičiui. Ozanimodas daro minimalų poveikį įgimtame imuniniame atsake dalyvaujančioms ląstelėms, kurios prisideda prie imuninės sistemos priežiūros (angl. *immunosurveillance*) funkcijos.

Ozanimodas plačiai metabolizuojamas žmogaus organizme ir sudaro daug cirkuliuojančių aktyvių metabolitų, įskaitant du pagrindinius metabolitus (žr. 5.2 skyrių). Žmonėms maždaug 94 % visos cirkuliuojančių veikliųjų medžiagų ekspozicijos sudarė ozanimodas (6 %) ir du pagrindiniai metabolitai CC112273 (73 %) ir CC1084037 (15 %) (žr. 5.2 skyrių).

Farmakodinaminis poveikis

Periferinio kraujo limfocitų kiekio sumažėjimas

Veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamų IS ir placebo kontroliuojamų OK klinikinių tyrimų metu po 3 mėnesių vidutinis limfocitų kiekis sumažėjo iki maždaug 45 % pradinio įvertinimo vertės (apytikslis vidutinis kraujo limfocitų kiekis buvo $0,8 \times 10^9/l$) ir gydymo ozanimodu metu išliko stabilus. Nutraukus gydymą 0,92 mg ozanimodo, laiko iki periferinio kraujo limfocitų kiekio atsistatymo iki normalaus intervalo mediana buvo maždaug 30 dienų, o maždaug 80-90 % pacientų šios vertės normalizavosi per 3 mėnesius (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Kalprotektino koncentracijos išmatose (KKI) sumažėjimas

Pacientams, sergantiems OK, gydymas ozanimodu indukcinio laikotarpio sumažino uždegiminį žymenį – kalprotektino koncentraciją išmatose (KKI); šis sumažėjimas išliko visą palaikomąjį laikotarpį.

Širdies susitraukimų dažnis ir ritmas

Vartojimo pradžioje ozanimodas gali laikinai sumažinti ŠSD (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Šis neigiamas chronotropinis poveikis mechanistiškai susijęs su G baltymų prijungto vidinio išlyginimo kalio (angl. *G-protein-coupled inwardly rectifying potassium*, GIRK) kanalų aktyvinimu, ozanimodui ir aktyviems jo metabolitams stimuliuojant S1P₁ receptorius, dėl to vyksta ląstelių hiperpolarizacija ir sumažėja jų jaudrumas, o didžiausias poveikis ŠSD pasiekiamas per 5 valandas po dozės vartojimo. Dėl jo funkcinio antagonizmo S1P₁ receptoriuose dozės didinimo režimas skiriant 0,23 mg, po to 0,46 mg ir 0,92 mg ozanimodo iš eilės desensibilizuoja GIRK kanalus, kol pasiekama palaikomoji dozė. Po dozės didinimo laikotarpio toliau vartojant ozanimodą ŠSD vėl tampa kaip pradinio įvertinimo metu.

Potencialus QT intervalo ilginimas

Atsitiktinių imčių, teigiamo ir placebo kontroliuojamo išsamaus QT tyrimo metu, laikantis 14 dienų dozės didinimo režimo, sveikiems tiriamiesiems 4 dienas skiriant 0,23 mg paros dozę, 3 dienas – 0,46 mg paros dozę, 3 dienas – 0,92 mg paros dozę ir 4 dienas – 1,84 mg paros dozę, QTc pailgėjimo požymių nenustatyta, kaip parodė viršutinė 95 % vienpusio pasikliautinojo intervalo (PI) riba, kuri buvo mažesnė nei 10 ms. Ozanimodo ir pagrindinių aktyvių metabolitų CC112273 bei CC1084037 koncentracijos ir QTc priklausomybės analizė, remiantis kito I fazės tyrimo duomenimis, parodė mažesnę nei 10 ms viršutinę 95 % PI ribą remiantis pagal modelį nustatytu QTc (koreguotu placebo ir pradiniam įvertinimui) esant didžiausiai koncentracijai, pasiektai vartojant $\geq 0,92$ mg kartą per parą ozanimodo dozes.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Išsėtinė sklerozė

Ozanimodas buvo vertinamas atliekant du III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, dvigubai maskuotus, lygiagrečių grupių, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamus klinikinius tyrimus, kurių modeliai ir vertinamosios baigtys buvo panašios bei kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys recidyvuojančia remituojančia IS (RRIS). 1 tyrimas – SUNBEAM – buvo 1 metų trukmės tyrimas, kurio metu pacientai tęsė priskirtąjį gydymą ilgiau nei 12 mėnesių, kol paskutinis įtrauktas pacientas baigė tyrimą. 2 tyrimas – RADIANCE – buvo 2 metų trukmės tyrimas.

Ozanimodo dozės buvo 0,92 mg ir 0,46 mg, skiriamos per burną kartą per parą, kai pradinė 0,23 mg dozė buvo skiriama 1-4 dienomis, po to 5-7 dienomis buvo skiriama padidinta iki 0,46 mg dozė, o nuo 8 dienos (imtinai) buvo skiriama priskirtoji dozė. Veikliojo lyginamojo vaistinio preparato IFN β -1a dozė buvo 30 μ g, suleidžiama į raumenis kartą per savaitę.

Abiejuose tyrimuose dalyvavo pacientai, kuriems nustatyta aktyvi liga, apibrėžiama bent vienu atkryčiu per paskutinius praėjusius metus arba vienu atkryčiu per praėjusius dvejus metus ir kai paskutiniais praėjusiais metais nustatytas bent vienas gadolinio kontrastą kaupiantis (angl. *gadolinium enhancing*, GdE) pažeidimas, ir kurių išplėstinės negalios vertinimo skalės (angl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) balas buvo nuo 0 iki 5,0.

Neurologiniai vertinimai buvo atliekami pradinio įvertinimo metu, kas 3 mėnesius ir įtariamo atkryčio metu. MRT skenavimai buvo atliekami pradinio įvertinimo metu (1 ir 2 tyrimai), po 6 mėnesių (SUNBEAM), po 1 metų (1 ir 2 tyrimai) ir po 2 metų (RADIANCE).

Tyrimų SUNBEAM ir RADIANCE pirminė baigtis buvo anualizuotas atkryčių dažnis (AAD) gydymo laikotarpiu (mažiausiai 12 mėnesių) (SUNBEAM) ir per 24 mėnesius (RADIANCE). Tarp pagrindinių antrinių baigčių rodiklių buvo šie: 1) naujų arba didėjančių MRT T2 hiperintensyvių pažeidimų skaičius per 12 ir 24 mėnesius; 2) MRT T1 GdE pažeidimų skaičius po 12 ir 24 mėnesių; 3) laikotarpis iki patvirtinto negalios progresavimo, apibrėžiamo kaip padidėjimas mažiausiai 1 balu nuo pradinio EDSS įvertinimo, išlikęs 12 savaičių. Patvirtintas negalios progresavimas buvo prospektyviai įvertintas jungtinėje 1 ir 2 tyrimų analizėje.

Tyrimo SUNBEAM metu atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti 1 346 pacientai, kuriems buvo skiriama 0,92 mg (n = 447) ozanimodo, 0,46 mg (n = 451) ozanimodo arba IFN β-1a i.m. (n = 448); 94 % ozanimodo 0,92 mg, 94 % ozanimodo 0,46 mg ir 92 % IFN β-1a i.m. gydytų pacientų dalyvavo tyrime iki jo pabaigos. Tyrimo RADIANCE metu atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkta 1 313 pacientų, kuriems buvo skiriama 0,92 mg (n = 433) ozanimodo, 0,46 mg (n = 439) ozanimodo arba IFN β-1a i.m. (n = 441); 90 % ozanimodo 0,92 mg, 85 % ozanimodo 0,46 mg ir 85 % IFN β-1a i.m. gydytų pacientų dalyvavo tyrime iki jo pabaigos. Pacientų, įtrauktų į abu tyrimus, vidutinis amžius buvo 35,5 metų (intervalas 18-55), 67 % buvo moterys, vidutinis laikas nuo IS simptomų pradžios buvo 6,7 metų. EDSS balo mediana pradinio įvertinimo metu buvo 2,5; maždaug trečdalis pacientų jau buvo gydyti ligos eigą modifikuojančiais vaistais (LEMV), dažniausiai interferonu arba glatiramero acetatu. Pradinio įvertinimo metu vidutinis atkryčių skaičius paskutiniais praėjusiais metais buvo 1,3, 45 % pacientų buvo vienas arba daugiau T1 Gd kontrastą kaupiančių pažeidimų (vidurkis 1,7).

Tyrimų SUNBEAM ir RADIANCE rezultatai pateikiami 3 lentelėje. Veiksmingumas nustatytas vartojant 0,92 mg ozanimodo, o dozės poveikis, nustatytas tyrimo vertinamosioms baigtims, pateikiamas 3 lentelėje. 0,46 mg dozės veiksmingumas buvo mažesnis, nes ši dozė neturėjo reikšmingo poveikio tyrimo RADIANCE pirminei vertinamajai baigčiai, atsižvelgiant į pageidautiną neigiamojo binominio modelio strategiją.

3 lentelė. 1 tyrimo SUNBEAM ir 2 tyrimo RADIANCE pagrindinės klinikinės ir MRT vertinamosios baigtys RIS sergantiems pacientams

Vertinamosios baigtys	SUNBEAM (≥ 1 metai)*		RADIANCE (2 metai)	
	Ozanimodas 0,92 mg (n = 447) %	IFN β-1a i.m. 30 µg (n = 448) %	Ozanimodas 0,92 mg (n = 433) %	IFN β-1a i.m. 30 µg (n = 441) %
Klinikinės vertinamosios baigtys				
Anualizuotas atkryčių dažnis (pirminė vertinamoji baigtis)	0,181	0,350	0,172	0,276
Santykinis sumažėjimas	48 % (p < 0,0001)		38 % (p < 0,0001)	
Dalis be atkryčių**	78 % (p = 0,0002) ¹	66 %	76 % (p = 0,0012) ¹	64 %
Dalis su 3 mėnesių trukmės patvirtintu negalios progresavimu (angl. <i>Confirmed Disability Progression</i> , CDP) ^{†2} Santykinė rizika (95 % PI)	7,6 % ozanimodo, plg. su 7,8 % IFN β-1a i.m. 0,95 (0,679, 1,330)			
Dalis su 6 mėnesių trukmės CDP ^{†2#} Santykinė rizika (95 % PI)	5,8 % ozanimodo, plg. su 4,0 % IFN β-1a i.m. 1,413 (0,922, 2,165)			

Vertinamosios baigtys	SUNBEAM (≥ 1 metai)*		RADIANCE (2 metai)	
	Ozanimodas 0,92 mg (n = 447) %	IFN β-1a i.m. 30 µg (n = 448) %	Ozanimodas 0,92 mg (n = 433) %	IFN β-1a i.m. 30 µg (n = 441) %
MRT vertinamosios baigtys				
Vidutinis naujų arba didėjančių T2 hiperintensyvių pažeidimų kiekis vieno MRT metu ³	1,465	2,836	1,835	3,183
Santykinis sumažėjimas	48 % (p < 0,0001)		42 % (p < 0,0001)	
Vidutinis T1 Gd kontrastą kaupiančių pažeidimų skaičius ⁴	0,160	0,433	0,176	0,373
Santykinis sumažėjimas	63 % (p < 0,0001)		53 % (p < 0,0006)	

*Vidutinė trukmė buvo 13,6 mėnesio

** Vertinamųjų baigčių, neįtrauktų į hierarchinius tyrimus ir nekoreguotų pagal daugialypiškumą, nominalioji p vertė

†Negalios progresavimas apibrėžiamas kaip EDSS padidėjimas 1 balu, patvirtintas po 3 mėnesių arba po 6 mėnesių.

#Atlikus 6 mėnesių trukmės CDP *post-hoc* analizę, kurioje buvo pateikti atvirojo tęstinio tyrimo (3 tyrimo) duomenys, nustatyta, kad SR (95 % PI) yra 1,040 (0,730; 1,482).

¹ Logaritminio rango (angl. *log rank*) testas

² Prospektyviai suplanuota jungtinė 1 ir 2 tyrimų analizė

³ Daugiau nei 12 mėnesių 1 tyrime ir daugiau nei 24 mėnesiai 2 tyrime

⁴ Po 12 mėnesių 1 tyrime ir po 24 mėnesių 2 tyrime

Tyrimų SUNBEAM ir RADIANCE metu gydant 0,92 mg ozanimodo sumažėjo vidutinis procentinis normalizuoto smegenų tūrio pokytis nuo pradinio įvertinimo, palyginti su IFN beta-1a i.m. grupe (atitinkamai -0,41 % ir -0,61 %, taip pat -0,71 % ir -0,94 %, abiejų tyrimų nominalioji p vertė < 0,0001).

Į tyrimus buvo įtraukti LEMV anksčiau negydyti ir anksčiau gydyti pacientai, sergantys aktyvia liga, apibrėžiama pagal klinikinius ir vizualizavimo duomenis. Pacientų populiacijų, turinčių skirtingą pradinį ligos aktyvumo lygį, įskaitant aktyvią ir labai aktyvią ligą, *post-hoc* analizės parodė, kad ozanimodo veiksmingumas pagal klinikines ir vizualizavimo vertinamas baigtis atitiko bendrosios populiacijos duomenis.

Ilgalaikiai duomenys

RRIS sergantys pacientai, užbaigę SUNBEAM, RADIANCE, II fazės tęstinį arba I fazės farmakokinetikos ir (arba) farmakodinamikos tyrimus, galėjo dalyvauti atvirajame tęsiniame tyrime (3 tyrimas – DAYBREAK), kurio metu jiems buvo skiriama 0,92 mg ozanimodo kartą per parą, siekiant įvertinti ilgalaikį ozanimodo saugumą ir veiksmingumą. DAYBREAK tyrime iš viso buvo gydomi 2 494 tiriamieji, kuriems buvo skiriama 0,92 mg ozanimodo kartą per parą (736 pacientai perėjo nuo interferono beta-1a i.m. 30 µg kartą per savaitę, 877 perėjo nuo ozanimodo 0,46 mg kartą per parą, o 881 tęsė ozanimodo 0,92 mg kartą per parą vartojimą). Gydymo trukmės mediana buvo 68 mėnesiai, o ilgiausia trukmė – 81 mėnuo. Koreguotasis AAD visiems tiriamiesiems per visą gydymo laikotarpį buvo 0,098 (95 % PI: 0,082, 0,117), o 69,1 % pacientų atkryčių nepasireiškė. Tiriamųjų, kurie tęsė 0,92 mg ozanimodo vartojimą DAYBREAK tyrime, AAD buvo 0,090 (95 % PI: 0,073, 0,111). Tyrimo laikotarpiu iš viso 379 tiriamiesiems (15,2 %) patvirtintas 6 mėnesių trukmės negalios progresavimas.

Opinis kolitas

Ozanimodo veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami dviejuose daugiacentriuose, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose [TRUENORTH-I (indukcinis laikotarpis) ir TRUENORTH-M (palaikomasis laikotarpis)], kuriuose dalyvavo jaunesni nei 75 metų amžiaus vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu sergantys suaugę pacientai. TRUENORTH-I dalyvavo pacientai, kurie atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 buvo atrinkti vartoti 0,92 mg ozanimodo dozę arba placebo. Po 10 savaičių trukmės indukcinio laikotarpio (TRUENORTH-I) sekė 42 savaičių atsitiktinių imčių palaikomasis vaistinio preparato vartojimo

nutraukimo laikotarpis (TRUENORTH-M); iš viso gydymas truko 52 savaites. Ozanimodas buvo skiriamas monoterapija (t. y. kartu neskiriant biologinių vaistinių preparatų ir nekortikosteroidinių imunosupresantų) OK gydyti. Duomenų apie OK sergančius pacientus, kuriems yra ≥ 65 metai, nepakanka.

Šiame tyrime dalyvavo pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opinio kolitu, kuris buvo apibrėžtas pradinio įvertinimo metu (0 savaitė) kaip Mayo įvertis nuo 6 iki 12 balų, įskaitant Mayo endoskopijos poskalės įvertį ≥ 2 balų.

TRUENORTH-I (indukcinis tyrimas)

TRUENORTH-I tyrimo metu pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti per burną 0,92 mg ozanimodo dozę kartą per parą (n = 429) arba placebo (n = 216), pradedant dozės titravimu (žr. 4.2 skyrių). Prieš indukcinį laikotarpį ir jo metu pacientai kartu vartojo stabilų aminosalicilatų (pvz., 71 % pacientų vartojo mezalazino; 13 % – sulfasalazino) ir (arba) geriamųjų kortikosteroidų (33 % pacientų) dozę.

30 % pacientų atsakas buvo nepakankamas, išnyko arba jie netoleravo navikų nekrozės faktoriaus (angl. *tumour necrosis factor*, TNF) blokatorių. Iš šių pacientų, kuriems prieš gydymą buvo taikoma biologinė terapija, 63 % vartojo bent du ar daugiau biologinių vaistinių preparatų, įskaitant TNF blokatorius, 36 % niekada nebuvo atsako į bent vieną TNF blokatorių, 65 % atsakas į TNF blokatorių išnyko, 47 % vartojo integrino receptorių blokatorių (pvz., vedolizumabą). 41 % pacientų gydymas imunomodulatoriais buvo nesėkmingas ir (arba) jie šio gydymo netoleravo. Pradinio įvertinimo metu pacientų Mayo įverčio mediana buvo 9 balai, 65 % pacientų – mažesnė arba lygi 9 balams, o 35 % – didesnė nei 9 balai.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo klinikinė remisija 10-ąją savaitę, pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys 10-ąją savaitę buvo klinikinis atsakas, endoskopinio vaizdo pagerėjimas ir gleivinės gijimas.

Reikšmingai didesnė pacientų, gydytų ozanimodu, dalis pasiekė klinikinę remisiją, klinikinį atsaką, endoskopinio vaizdo pagerėjimą ir gleivinės gijimą 10-ąją savaitę, palyginti su placebo, kaip parodyta 4 lentelėje.

4 lentelė. TRUENORTH-I tyrimo pacientų, pasiekusių veiksmingumo vertinamąsias baigtis, santykinė dalis indukcinio laikotarpiu (10-ąją savaitę)

	0,92 mg ozanimodo dozė (N = 429)		Placebas (N = 216)		Gydymo skirtumas % ^a (95 % PI)
	n (%)	%	n (%)	%	
Klinikinė remisija^b	79	18 %	13	6 %	12 % (7,5; 17,2)^f
Anksčiau nevartojo TNF blokatoriaus	66 iš 299	22 %	10 iš 151	7 %	
Anksčiau vartojo TNF blokatorių	13 iš 130	10 %	3 iš 65	5 %	
Klinikinis atsakas^c	205	48 %	56	26 %	22 % (14,4; 29,3)^f
Anksčiau nevartojo TNF blokatoriaus	157 iš 299	53 %	44 iš 151	29 %	
Anksčiau vartojo TNF blokatorių	48 iš 130	37 %	12 iš 65	19 %	
Endoskopinio vaizdo pagerėjimas^d	117	27 %	25	12 %	16 % (9,7; 21,7)^f
Anksčiau nevartojo TNF blokatoriaus	97 iš 299	32 %	18 iš 151	12 %	
Anksčiau vartojo TNF blokatorių	20 iš 130	15 %	7 iš 65	11 %	

	0,92 mg ozanimodo dozė (N = 429)		Placebas (N = 216)		Gydymo skirtumas % ^a (95 % PI)
	n (%)	%	n (%)	%	
Gleivinės gijimas^e	54	13 %	8	4 %	9 % (4,9; 12,9)^g
Anksčiau nevartojo TNF blokatoriaus	47 iš 299	16 %	6 iš 151	4 %	
Anksčiau vartojo TNF blokatorių	7 iš 130	5 %	2 iš 65	3 %	

PI = pasikliautinis intervalas; TNF = naviko nekrozės faktorius.

^a Gydymo skirtumas (koreguotas atsižvelgiant į ankstesnio TNF blokatorių ir kortikosteroidų vartojimo stratifikacijos veiksmus pradinio įvertinimo metu).

^b Klinikinė remisija apibrėžiama kaip kraujavimo iš tiesiosios žarnos poskalės įvertis (KTŽĮ) = 0, tuštinimosi dažnio poskalės įvertis (TDĮ) ≤ 1 balas (ir ≥ 1 balo sumažėjimas nuo pradinio TDĮ) ir endoskopijos poskalės įvertis ≤ 1 balas be gleivinės trapumo.

^c Klinikinis atsakas apibrėžiamas kaip 9 balų Mayo įverčio sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo ≥ 2 balais ir ≥ 35 %, ir KTŽĮ sumažėjimas ≥ 1 balu nuo pradinio įvertinimo arba absoliutūs KTŽĮ ≤ 1 balas.

^d Endoskopinio vaizdo pagerėjimas apibrėžiamas kaip Mayo endoskopinis įvertis ≤ 1 balas be gleivinės trapumo.

^e Gleivinės gijimas apibrėžiamas kaip ir Mayo endoskopinis įvertis ≤ 1 balas be gleivinės trapumo, ir histologinė remisija (Geboes įvertis < 2,0, rodantis neutrofilų nebuvimą epitelio kriptose arba *lamina propria*, eozinofilų kiekio nepadidėjimą ir kriptos destruktijos, erozijų, opų ar granuliacinių audinių nebuvimą).

^f p < 0,0001.

^g p < 0,001.

Kraujavimo iš tiesios žarnos (KTŽĮ) ir tuštinimosi dažnio poskalių įverčiai (TDĮ)

Pacientams, gydytiems ozanimodu, kraujavimo iš tiesiosios žarnos ir tuštinimosi dažnio poskalių įverčių sumažėjimas pastebėtas jau 2-ąją savaitę (t. y. praėjus 1 savaitei po reikiamo 7 dienų dozės titravimo). Formaliai reikšmingai didesnė pacientų, gydytų 0,92 mg ozanimodo doze, dalis pasiekė simptominę remisiją, apibūdinamą kaip KTŽĮ = 0 balų, TDĮ ≤ 1 balas ir ≥ 1 balo sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo, palyginti su placebo grupe, indukcinio laikotarpio 5-ąją savaitę (27 % ir 15 %) bei 10-ąją savaitę (37,5 % ir 18,5 %).

Pacientams, kuriems nustatytas bent 1 balo sumažėjimas nuo pradinio TDĮ ir (arba) KTŽĮ įvertinimo, bet kurie nepasiekė klinikinio atsako arba klinikinės remisijos tyrimo TRUENORTH-I 10-ąją savaitę, po papildomų 5 savaičių gydymo ozanimodu simptominės remisijos dažnis padidėjo 21 % (26 iš 126). Simptominės remisijos dažnis šiems pacientams per papildomas 46 gydymo savaites dar padidėjo 50 % (41 iš 82).

TRUENORTH-M (palaikomasis tyrimas)

Kad palaikomojo tyrimo metu (TRUENORTH-M) būtų atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti tiriamąjį vaistinį preparatą, pacientai turėjo vartoti 0,92 mg ozanimodo dozę ir jiems turėjo būti gautas klinikinis atsakas 10-ąją indukcinio laikotarpio savaitę. Pacientai galėjo būti iš TRUENORTH-I tyrimo arba iš grupės, vartojusios nekoduotą 0,92 mg ozanimodo dozę. Pacientai buvo pakartotinai dvigubai koduoti atsitiktinių imčių būdu (santykiu 1:1) atrinkti vartoti 0,92 mg ozanimodo dozę (n = 230) arba placebo (n = 227) 42 savaites. Bendra tyrimo trukmė buvo 52 savaitės, įskaitant ir indukcinį, ir palaikomąjį laikotarpius. Veiksmingumo vertinimai buvo atlikti 52-ąją savaitę. Kartu vartojamų aminosalicilatų dozė turėjo išlikti stabili iki 52-osios savaitės. Pradėję palaikomąjį laikotarpį pacientai, kartu vartojantys kortikosteroidus, turėjo palaipsniui mažinti jų dozę.

Pradedant dalyvauti tyrime, 35 % pacientų buvo klinikinė remisija, 29 % pacientų vartojo kortikosteroidus ir 31 % pacientų anksčiau buvo gydomi TNF blokatoriais.

Kaip parodyta 5 lentelėje, pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurie pasiekė klinikinę remisiją 52-ąją savaitę, santykinė dalis. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys 52-ąją savaitę buvo pacientų, kuriems gautas klinikinis atsakas, endoskopinio vaizdo pagerėjimas, kuriems klinikinė remisija išliko 52-ąją savaitę pacientų, pasiekusių remisiją 10-ąją savaitę, pogrupyje, klinikinė remisija pasiekta nevartojant kortikosteroidų, nustatytas gleivinės gijimas ir ilgalaikė klinikinė remisija, santykinė dalis.

5 lentelė. TRUENORTH-M tyrimo pacientų, pasiekusių veiksmingumo vertinamąsias baigtis, santykinė dalis palaikomuoju laikotarpiu (52-ąją savaitę)

	0,92 mg ozanimodo dozė (N = 230)		Placebas (N = 227)		Gydymo skirtumas % ^a (95 % PI)
	n (%)	%	n (%)	%	
Klinikinė remisija^b	85	37 %	42	19 %	19 % (10,8; 26,4)ⁱ
Anksčiau nevartojo TNF blokatoriaus	63 iš 154	41 %	35 iš 158	22 %	
Anksčiau vartojo TNF blokatorių	22 iš 76	29 %	7 iš 69	10 %	
Klinikinis atsakas^c	138	60 %	93	41 %	19 % (10,4; 28,0)ⁱ
Anksčiau nevartojo TNF blokatoriaus	96 iš 154	62 %	76 iš 158	48 %	
Anksčiau vartojo TNF blokatorių	42 iš 76	55 %	17 iš 69	25 %	
Endoskopinio vaizdo pagerėjimas^d	105	46 %	60	26 %	19 % (11,0; 27,7)^j
Anksčiau nevartojo TNF blokatoriaus	77 iš 154	50 %	48 iš 158	30 %	
Anksčiau vartojo TNF blokatorių	28 iš 76	37 %	12 iš 69	17 %	
Klinikinės remisijos išlaikymas 52-ąją savaitę pacientų, pasiekusių remisiją 10-ąją savaitę, pogrupyje^e	41 iš 79	52 %	22 iš 75	29 %	24 % (9,1; 38,6)^k
Anksčiau nevartojo TNF blokatoriaus	37 iš 64	58 %	19 iš 58	33 %	
Anksčiau vartojo TNF blokatorių	4 iš 15	27 %	3 iš 17	18 %	
Klinikinė remisija nevartojant kortikosteroidų^f	73	32 %	38	17 %	15 % (7,8; 22,6)^j
Anksčiau nevartojo TNF blokatoriaus	55 iš 154	36 %	31 iš 158	20 %	
Anksčiau vartojo TNF blokatorių	18 iš 76	24 %	7 iš 69	10 %	
Gleivinės gijimas^g	68	30 %	32	14 %	16 % (8,2; 22,9)^j
Anksčiau nevartojo TNF blokatoriaus	51 iš 154	33 %	28 iš 158	18 %	
Anksčiau vartojo TNF blokatorių	17 iš 76	22 %	4 iš 69	6 %	
Ilgalaikė klinikinė remisija^h	41	18 %	22	10 %	8 % (2,8; 13,6)^l
Anksčiau nevartojo TNF blokatoriaus	37 iš 154	24 %	19 iš 158	12 %	
Anksčiau vartojo TNF blokatorių	4 iš 76	5 %	3 iš 69	4 %	

PI = pasikliautinis intervalas; TNF = naviko nekrozės faktorius.

^a Gydymo skirtumas (koreguotas atsižvelgiant į klinikinės remisijos ir kartu vartojamų kortikosteroidų stratifikacijos veiksmus 10-ąją savaitę).

^b Klinikinė remisija apibrėžiama kaip KTŽI = 0 balų, TDI ≤ 1 balas (ir ≥ 1 balo sumažėjimas nuo pradinio TDI) ir endoskopijos poskalės įvertis ≤ 1 balas be gleivinės trapumo.

^c Klinikinis atsakas apibrėžiamas kaip 9 balų Mayo įverčio sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo ≥ 2 balais ir ≥ 35 %, ir KTŽI sumažėjimas ≥ 1 balu nuo pradinio įvertinimo arba absoliutūs KTŽI ≤ 1 balas.

^d Endoskopinio vaizdo pagerėjimas apibrėžiamas kaip endoskopijos poskalės įvertis ≤ 1 balas be gleivinės trapumo.

^e Klinikinės remisijos išlaikymas apibrėžiamas kaip klinikinė remisija 52-ąją savaitę pacientų, pasiekusių remisiją 10-ąją savaitę, pogrupyje.

^f Remisija nevartojant kortikosteroidų apibrėžiama kaip klinikinė remisija 52-ąją savaitę, kai nebuvo vartojama kortikosteroidų ≥ 12 savaitių.

^g Gleivinės gijimas apibrėžiamas kaip ir Mayo endoskopinis įvertis ≤ 1 balas be gleivinės trapumo, ir histologinė remisija (Geboes įvertis < 2,0, rodantis neutrofilų nebuvimą epitelio kriptose arba *lamina propria*, eozinofilų kiekio nepadidėjimą, kriptos destruktijos, erozijų, opų ar granuliacinių audinių nebuvimą).

^h Ilgalaikė klinikinė remisija apibrėžiama kaip visų tiriamųjų, pradėjusių dalyvauti palaikomajame laikotarpyje, klinikinė remisija 10-ąją savaitę ir 52-ąją savaitę.

ⁱ p < 0,0001.

^j p < 0,001.

^k p = 0,0025.

^l p = 0,0030.

Gleivinės gijimas nevarojant steroidų ir simptominė remisija nevarojant steroidų (2 komponentų)

Reikšmingai didesnė pacientų, nuolat gydytų 0,92 mg ozanimodo doze, dalis, palyginti su pacientais, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo pakartotinai atrinkti vartoti placebą, 52-ąją savaitę pasiekė simptominę remisiją nevarodami kortikosteroidų (bent 12 savaičių) (42,2 % vartojant ozanimodą, palyginti su 30,4 % vartojant placebą) ir endoskopinio vaizdo pagerėjimą nevarodami kortikosteroidų (bent 12 savaičių) (40,0 % vartojant ozanimodą, palyginti su 23,3 % vartojant placebą).

Histologinė remisija 10-ąją ir 52-ąją savaitėmis

Histologinė remisija (apibrėžiama kaip Geboes indekso įvertis < 2,0 balo) buvo įvertinta 10-ąją TRUENORTH-I tyrimo savaitę ir 52-ąją TRUENORTH-M tyrimo savaitę. 10-ąją savaitę histologinę remisiją pasiekė reikšmingai didesnė pacientų, gydytų 0,92 mg ozanimodo doze, dalis (18 %) nei placebą vartojusių pacientų (7 %). 52-ąją savaitę šis poveikis išsilaikė reikšmingai didesnei 0,92 mg ozanimodo doze gydytų pacientų, pasiekusių histologinę remisiją, daliai (34 %) nei placebą vartojusių pacientų (16 %).

Ilgalaikiai duomenys

Pacientai, kuriems nebuvo pasiektas klinikinis atsakas indukcinio laikotarpio pabaigoje, kuriems atsakas buvo prarastas palaikomojo laikotarpio metu arba kurie užbaigė TRUENORTH tyrimą, buvo tinkami pradėti dalyvauti atvirajame tęstiniame (AT) tyrime ir vartojo 0,92 mg ozanimodo dozę. Tarp pacientų, kurie pateko į AT tyrimą, klinikinė remisija, klinikinis atsakas, endoskopinio vaizdo pagerėjimas ir simptominė remisija paprastai išliko 142 savaites. Šiame atvirajame tęstiniame tyrime naujų saugumo signalų opiniu kolitu sergantiems pacientams nenustatyta (vidutinė gydymo trukmė buvo 22 mėnesiai).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti ozanimodo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis IS ir OK indikacijai (žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Ozanimodas plačiai metabolizuojamas žmogaus organizme ir sudaro daug cirkuliuojančių aktyvių metabolitų, įskaitant du pagrindinius aktyvius metabolitus CC112273 ir CC1084037, kurių aktyvumas ir selektyvumas S1P₁ ir S1P₅ atžvilgiu yra panašus į pirminio junginio. Didžiausia ozanimodo, CC112273 bei CC1084037 koncentracija plazmoje (C_{max}) ir plotas po kreive (AUC) vartojant 0,46-0,92 mg ozanimodo dozes (nuo pusės iki visos rekomenduojamos dozės) didėjo proporcingai dozei. Po kartotinių dozių maždaug 94 % visų cirkuliuojančių veikliųjų medžiagų sudarė ozanimodas (6 %), CC112273 (73 %) ir CC1084037 (15 %). Sergantiesiems RRIS geriant 0,92 mg dozę kartą per parą, ozanimodo C_{max} ir AUC_{0-24h} rodmenų geometrinis vidurkis [variacijos koeficientas (VK %)] esant pusiausvyrinei apykaitai buvo atitinkamai 231,6 pg/ml (37,2 %) ir 4 223 pg*h/ml (37,7 %), o CC112273 – atitinkamai 6 378 pg/ml (48,4 %) bei 132 861 pg*h/ml (45,6 %). CC1084037 C_{max} ir AUC_{0-24h} sudaro maždaug 20 % CC112273 C_{max} ir AUC_{0-24h}. Veiksniai, veikiantys CC112273, taikomi ir CC1084037, nes jie yra interkonvertuojantys metabolitai. Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad reikšmingų šių farmakokinetikos rodiklių skirtumų tarp pacientų, sergančių recidyvuojančia IS arba OK, nebuvo.

Absorbcija

Ozanimodo t_{max} yra maždaug 6-8 valandos. CC112273 t_{max} yra maždaug 10 valandų. Ozanimodo vartojimas kartu su labai riebiu, labai kaloringu maistu neveikė ozanimodo ekspozicijos (C_{max} ir AUC). Todėl ozanimodą galima vartoti su maistu arba nevalgius.

Pasiskirstymas

Vidutinis (VK %) tariamasis ozanimodo pasiskirstymo tūris (V_z/F) buvo 5 590 l (27 %), tai rodo didelį pasiskirstymą audiniuose. Ozanimodo jungimasis prie žmogaus plazmos baltymų yra maždaug

98,2 %. CC112273 ir CC1084037 jungimasis prie žmogaus plazmos baltymų yra atitinkamai maždaug 99,8 % ir 99,3 %.

Biotransformacija

Ozanimodas plačiai metabolizuojamas skirtingais biotransformacijos būdais, įskaitant aldehidodehidrogenazę ir alkoholdehidrogenazę (ALDH/ADH), citochromo P450 (CYP) izoformas 3A4 ir 1A1 bei virškinimo trakto mikroflorą, ir nė viena fermentų sistema nedominuoja visame metabolizme. Po kartotinių dozių vartojimo dviejų pagrindinių aktyvių metabolitų CC112273 ir CC1084037 AUC viršija ozanimodo AUC atitinkamai 13 kartų ir 2,5 karto. *In vitro* tyrimai parodė, kad MAO-B atsako už CC112273 susidarymą (per tarpinį mažesnę aktyvų metabolitą RP101075), o CYP2C8 ir oksidoreduktazės dalyvauja CC112273 metabolizme. CC1084037 susidaro tiesiogiai iš CC112273 ir yra grįžtamai metabolizuojamas į CC112273. Šių 2 aktyvių metabolitų tarpusavio interkonvertaciją sąlygoja karbonilo reduktazės (CBR), aldo-keto reduktazė (AKR) 1C1/1C2 ir (arba) 3β ir 11β hidroksisteroidų dehidrogenazė (HSD).

Eliminacija

Vidutinis (VK %) tariamasis per burną vartoto ozanimodo klirensas buvo maždaug 192 l/h (37 %). Vidutinis (VK %) ozanimodo pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) buvo maždaug 21 valanda (15 %). Ozanimodo pusiausvyrinė apykaita pasiekta per 7 dienas, apskaičiuotas kaupimosi santykis po kartotinių 0,92 mg dozių vartojimo per burną kartą per parą buvo maždaug 2.

Modeliu paremtas vidutinis (VK %) veiksmingas CC112273 pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) buvo maždaug 11 dienų (104 %) RIS sergantiems pacientams, vidutinis (VK %) laikas iki pusiausvyrinės apykaitos buvo maždaug 45 dienos (45 %), kaupimosi santykis buvo maždaug 16 (101 %), tai rodo CC112273 dominavimą, palyginti su ozanimodu. CC112273 ir jo tiesioginio, interkonvertuojančio metabolito CC1084037 koncentracija plazmoje galutinėje fazėje lygiagrečiai mažėjo, abiejų metabolitų $t_{1/2}$ buvo panašus. Tikėtina, kad CC1084037 pusiausvyrinės apykaitos pasiekimas ir kaupimosi santykis yra panašus į CC112273.

Išgėrus vienkartinę 0,92 mg [14 C] ozanimodo dozę, atitinkamai maždaug 26 % ir 37 % radioaktyvumo buvo pašalinta su šlapimu ir išmatomis, daugiausiai tai buvo neaktyvūs metabolitai. Ozanimodo, CC112273 ir CC1084037 koncentracija šlapime buvo nereikšminga, tai rodo, kad inkstų klirensas nėra svarbus ozanimodo, CC112273 ir CC1084037 šalinimo būdas.

Specifinių pacientų grupių farmakokinetika

Inkstų funkcijos sutrikimas

Specialaus inkstų funkcijos sutrikimo tyrimo metu, išgėrus vienkartinę 0,23 mg ozanimodo dozę, ozanimodo ir CC112273 ekspozicija (AUC_{last}) buvo atitinkamai maždaug 27 % didesnė ir 23 % mažesnė pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga ($n = 8$), palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija buvo normali ($n = 8$). Remiantis šiuo tyrimu, inkstų funkcijos sutrikimas neturėjo kliniškai svarbaus poveikio ozanimodo arba CC112273 farmakokinetikai. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Atliekant vienkartinių ir kartotinių dozių tyrimus, kuriuose dalyvavo lėtine kepenų liga sergantys tiriamieji, lengvo arba vidutinio sunkumo lėtinis kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B klasės pagal *Child-Pugh*) reikšmingo poveikio ozanimodo arba pagrindinio metabolito CC112273 farmakokinetikai 1-ąją, 5-ąją arba 8-ąją dozavimo dieną neturėjo. Antrojo tyrimo metu padidinus dozę, vartojant 0,92 mg ozanimodo dozę tiriamiesiems, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo lėtinis kepenų funkcijos sutrikimas, CC112273 ir CC1084037 vidutinė neprisijungusio metabolito AUC_{0-last} reikšmė (matuojama iki 64 dienų po dozės vartojimo) padidėjo nuo 99,64 % iki 129,74 %, palyginti su nustatytąja reikšme sveikiems kontroliniams tiriamiesiems. Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo lėtinis kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B klasės pagal *Child-Pugh*),

rekomenduojama laikytis 7 dienų dozės didinimo režimo, o paskui kas antrą dieną vartoti 0,92 mg dozę (žr. 4.2 skyrių).

Ozanimodo farmakokinetika nebuvo vertinama pacientams, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, vartoti negalima (C klasės pagal *Child-Pugh*) (žr. 4.3 skyrių).

Senyvi pacientai

Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad CC112273 pusiausvyrinė ekspozicija (AUC) vyresniems nei 65 metų pacientams buvo maždaug 3-4 % didesnė nei 45-65 metų pacientams ir 27 % didesnė nei jaunesniems kaip 45 metų suaugusiems pacientams. Farmakokinetika senyviems pacientams reikšmingai nesiskiria.

Vaikų populiacija

Duomenų apie ozanimodo vartojimą pacientams vaikams arba paaugliams (< 18 metų) nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant kartotinių dozių toksiškumo tyrimus su pelėms (iki 4 savaičių trukmės), žiurkėmis (iki 26 savaičių trukmės) ir beždžionėmis (iki 39 savaičių trukmės), ozanimodas ženkliai paveikė limfinę sistemą (pasireiškė limfopenija, limfoidinė atrofija ir sumažėjęs antikūnų atsakas), padidino plaučių svorį ir vienbranduolių alveolinių infiltratų dažnį; tai atitinka jo pirminį aktyvumą S1P₁ receptorių atžvilgiu (žr. 5.1 skyrių). Lėtinio toksiškumo tyrimų metu, kai nebuvo nustatoma nepageidaujamo poveikio (angl. *no observed adverse effect levels*), sisteminės neproporcingųjų pagrindinių aktyvių ir patvarių žmogaus metabolitų CC112273 ir CC1084037 (žr. 5.2 skyrių) ir net visų žmogaus organizme cirkuliuojančių veikliųjų medžiagų (ozanimodo ir minėtų metabolitų kartu) ekspozicijos buvo mažesnės nei nustatomos pacientams, vartojusiems didžiausią žmogui skiriamą 0,92 mg ozanimodo dozę.

Genotoksiškumas ir kancerogeniškumas

Ozanimodas ir jo pagrindiniai aktyvūs žmogaus metabolitai nesukėlė genotoksinio poveikio *in vitro* ir *in vivo*.

Ozanimodo kancerogeniškumas buvo vertinamas 6 mėnesių trukmės Tg.rasH2 pelių biotyrimu ir dvejų metų trukmės žiurkių biotyrimu. Dvejų metų trukmės žiurkių biotyrimo metu jokių navikų, susijusių su gydymu, nenustatyta, duodant bet kokią ozanimodo dozę. Tačiau metabolitų ekspozicija duodant didžiausią tiriamą dozę, sudarė 62 % CC112273 ekspozicijos žmogui ir 18 % CC1084037 ekspozicijos žmogui vartojant didžiausią klinikinę 0,92 mg ozanimodo dozę.

6 mėnesių trukmės Tg.rasH2 pelių tyrimo metu hemangiosarkomų dažnis padidėjo statistiškai reikšmingai ir priklausė nuo dozės. Duodant mažomis dozėmis (8 mg/kg per parą), hemangiosarkomų dažnis statistiškai reikšmingai padidėjo patinams, o duodant vidutinėmis ir didelėmis dozėmis (25 mg/kg per parą ir 80 mg/kg per parą) – padidėjo patinams ir patelėms, palyginti su atitinkamomis kontrolinėmis grupėmis. Priešingai nei žiurkių ir žmonių organizmuose, pelių S1P₁ receptorių agonizmas skatina ilgalaikę placentos augimo faktoriaus 2 (PLGF2) gamybą, taigi ir ilgalaikes kraujagyslių endotelio ląstelių mitozes, galimai skatinančias rūšiai būdingų hemangiosarkomų pasireiškimą duodant S1P₁ agonistus. Todėl su S1P₁ receptorių agonizmu susijusios hemangiosarkomos, pasireiškiančios pelėms, gali būti būdingos tik šiai rūšiai ir neprognozuoja rizikos žmonėms.

Tg.rasH2 pelių tyrimo metu kitų su gydymu susijusių navikų duodant bet kokio dydžio dozę nenustatyta. Duodant mažiausią tiriamą dozę, dviejų neproporcingųjų pagrindinių aktyvių žmogaus metabolitų CC112273 ir CC1084037 ekspozicija Tg.rasH2 pelėms atitinkamai 2,95 karto bei 1,4 karto viršijo ekspoziciją žmogui vartojant didžiausią klinikinę 0,92 mg ozanimodo dozę.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Ozanimodas neturėjo poveikio patinų ir patelių vaisingumui esant maždaug iki 150 kartų didesnei sisteminėi visų veikliųjų medžiagų (ozanimodo ir metabolitų CC112273 bei CC1084037 kartu) ekspozicijai nei žmogui vartojant didžiausią 0,92 mg ozanimodo dozę.

Embriono ir vaisiaus vystymąsi neigiamai paveikė patelei skirtas ozanimodas, esant mažoms saugaus poveikio riboms (žiurkėms) arba šių ribų išvis nesant (triušiams), remiantis sisteminės visų veikliųjų medžiagų ekspozicijos palyginimu, sukėlęs embriono mirtį ir teratogeninį poveikį (generalizuota edema / anasarka ir sėklidžių padėties anomalijos žiurkėms, netinkama uodegos slankstelių padėtis bei stambiųjų kraujagyslių malformacijos triušiams). Žiurkių ir triušių kraujagyslių pokyčiai atitinka tikėtiną farmakologinį poveikį S1P₁.

Ozanimodo vartojimas poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi neturėjo, kai sisteminė visų veikliųjų medžiagų ekspozicija buvo iki 5,6 karto didesnė nei žmogui vartojant didžiausią 0,92 mg ozanimodo dozę. Ozanimodo ir metabolitų aptikta žiurkių piene.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Kroskarmeliozės natrio druska
Magnio stearatas

Kapsulės apvalkalas

Zeposia 0,23 mg ir 0,46 mg
Želatina
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Zeposia 0,92 mg
Želatina
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Užrašo rašalo sudėtis

Šelakas (E904)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Propilenglikolis (E1520)
Amoniako koncentruotas tirpalas (E527)
Kalio hidroksidas (E525)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Polivinilchlorido (pVC) / polichlorotrifluoroetileno (PCTFE) / aliumininės folijos lizdinės plokštelės.

Gydymo pradžios pakuotė: Zeposia 0,23 mg ir 0,46 mg

Pakuotėje yra 7 kietosios kapsulės (4 x 0,23 mg, 3 x 0,46 mg).

Palaikomojo gydymo pakuotė: Zeposia 0,92 mg

Pakuotėje yra 28 arba 98 kietosios kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Gydymo pradžios pakuotė – Zeposia 0,23 mg / 0,46 mg kietosios kapsulės

EU/1/20/1442/001 (pakuotėje yra 7 kietosios kapsulės)

Palaikomojo gydymo pakuotė – Zeposia 0,92 mg kietosios kapsulės

EU/1/20/1442/002 (pakuotėje yra 28 kietosios kapsulės)

EU/1/20/1442/003 (pakuotėje yra 98 kietosios kapsulės)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2020 m. gegužės 20 d.

Paskutinio perregistravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Celgene Europe B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Nyderlandai

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pateikdamas Zeposia (ozanimodą) į rinką kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas su nacionaline kompetentinga institucija turi suderinti mokomosios programos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir kitus programos aspektus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje (VN), kur tiekiamas ozanimodas, visiems sveikatos priežiūros specialistams, ketinantiems išrašyti ozanimodą, būtų pateikta informacinė pakuotė sveikatos priežiūros specialistui, kurioje būtų:

- informacija apie tai, kur rasti paskutinę preparato charakteristikų santrauką (PCS);
- kontrolinis sąrašas sveikatos priežiūros specialistui;
- paciento / globėjo vadovas;
- kortelė pacientui.

Kontrolinis sąrašas sveikatos priežiūros specialistui

Kontrolinį sąrašą sveikatos priežiūros specialistui sudaro tokia pagrindinė informacija:

- Dozės didinimas pradedant gydymą
 - Pradėkite gydymą nuo 0,23 mg kartą per parą 1-4 dienomis, tada padidinkite dozę iki 0,46 mg kartą per parą 5-7 dienomis. Po 7 dienų dozės didinimo, nuo 8-osios dienos kartą per parą vartojama dozė yra 0,92 mg.
 - Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo lėtinis kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B klasės pagal *Child-Pugh*), rekomenduojama laikytis 7 dienų dozės didinimo režimo, o paskui kas antrą dieną vartoti 0,92 mg dozę.
- Kartotinio gydymo pradžia po gydymo sustabdymo
 - Tas pats dozės didinimo režimas, apibrėžtas pirmiau, rekomenduojamas, kai gydymas sustabdomas:
 - 1 dieną arba ilgiau per pirmąsias 14 gydymo dienų;
 - daugiau nei 7 dienas iš eilės nuo 15 iki 28 gydymo dienos;
 - daugiau nei 14 dienų iš eilės po 28 gydymo dienos.
- Jeigu gydymo sustabdymas trunka trumpesni nei pirmiau nurodytą laikotarpį, gydymą reikia tęsti skiriant kitą dozę, kaip suplanuota.
- Stebėsenos reikalavimai prieš pradedant gydymą:

Prieš pirmąją dozę

- Prieš skirdami pirmąją ozanimodo dozę užregistruokite pradinio įvertinimo elektrokardiogramą (EKG).
- Įvertinkite paskutinio (per paskutiniuosius 6 mėnesius) kepenų funkcijos tyrimo rezultatus, nustatydami transaminazių aktyvumą ir bilirubino kiekį.
- Įvertinkite paskutinio (per 6 mėnesius arba po ankstesnio gydymo nutraukimo) bendrojo kraujo tyrimo rezultatus, įskaitant limfocitų kiekį.
- Prieš pradėdami pacientų, sergančių cukriniu diabetu, uveitu ar anksčiau sirgusių tinklainės ligomis, gydymą ozanimodu atlikite jų oftalmologinį vertinimą.
- Prieš pradėdamos vartoti ozanimodą vaisingo amžiaus moterys turi atlikti nėštumo testą ir jis turi būti neigiamas.

6 valandas po pirmosios dozės pacientams, kuriems reikia pirmosios dozės stebėjimo

- Pacientams, kuriems yra tam tikrų širdies sutrikimų (kurių širdies susitraukimo dažnis ramybės būsenoje yra < 55 tv./min., kuriems yra antrojo laipsnio [Mobitz'o I tipo] AV blokada arba kuriems anksčiau nustatytas miokardo infarktas arba širdies nepakankamumas)
 - 6 valandas po pirmosios ozanimodo dozės stebėkite, ar jiems neatsiranda simptominės bradikardijos požymių ir simptomų, kas valandą matuodami šių pacientų pulsą ir kraujospūdį.
 - 6 valandų stebėjimo laikotarpio pradžioje ir pabaigoje užregistruokite EKG.
- Papildomos stebėsenos gali prireikti šiais atvejais, jeigu praėjus 6 valandoms po dozės vartojimo:
 - širdies susitraukimų dažnis yra mažesnis nei 45 tv./min.;
 - širdies susitraukimų dažnis po dozės vartojimo yra mažiausios vertės, tai rodo, kad didžiausias širdies susitraukimų dažnio sumažėjimas galbūt dar nepasireiškė;
 - po dozės vartojimo praėjus 6 valandoms, EKG rodo naujai pasireiškusias antrojo arba didesnio laipsnio AV blokados požymius;
 - QTc intervalas yra ≥ 500 ms.

Šiais atvejais būtina pradėti tinkamą gydymą ir stebėjimas turi būti tęsiamas, kol simptomai ar požymiai išnyks. Jei reikalingas medicininis gydymas, stebėjimą reikia tęsti per naktį, o po antros ozanimodo dozės reikia kartoti 6 valandų stebėsenos laikotarpį.

- Pradedant gydymą ozanimodu pacientams:
 - kuriems anksčiau buvo pasireiškęs širdies sustojimas, smegenų kraujotakos sutrikimas, nekontroliuojama hipertenzija arba sunki negydyta miego apnėja, anksčiau pasireišusi pakartotinė sinkopė arba simptominė bradikardija;
 - kuriems jau yra reikšmingas QT intervalo pailgėjimas (QTc daugiau nei 500 ms) arba kita QT pailgėjimo rizika, ir pacientams, vartojantiems ne beta adrenoblokatorius ir kalcio kanalų blokatorius, o kitus vaistinius preparatus, kurie gali sustiprinti bradikardiją;
 - vartojantiems Ia klasės (pvz., chinidiną, dizopiramidą) arba III klasės (pvz., amjodaroną, sotalolį) vaistinius preparatus nuo aritmijos;

Prieš pradedant gydymą ozanimodu reikia pasitarti su kardiologu siekiant nuspręsti, ar galima saugiai pradėti gydymą ozanimodu ir nustatyti tinkamiausią stebėsenos strategiją.
- Pradedant gydymą ozanimodu pacientams, vartojantiems širdies susitraukimų dažnį mažinančių vaistų, reikia imtis atsargumo priemonių.
- Ozanimodo negalima skirti pacientams:
 - kuriems būdinga imunodeficito būklė, didinanti polinkį į sisteminės oportunistines infekcijas;
 - kurie serga sunkiomis aktyviomis infekcijomis, aktyviomis lėtinėmis infekcijomis, tokiomis kaip hepatitas ir tuberkuliozė;
 - kurie serga aktyviais piktybiniais navikais;
 - kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (C klasės pagal *Child-Pugh*);
 - kuriems per paskutinius 6 mėnesius pasireiškė miokardo infarktas (MI), nestabili krūtinės angina, insultas, praeinantis smegenų išemijos priepuolis (PSIP), širdies nepakankamumo dekomensacija, reikalinga hospitalizacijos, arba III/IV klasės širdies nepakankamumas pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association*, NYHA) kriterijus;
 - kuriems buvo pasireišusi arba yra antrojo laipsnio II tipo atrioventrikulinė (AV) blokada, trečiojo laipsnio AV blokada arba sinusinio mazgo silpnumo sindromas, nebent pacientui įtaisytas veikiantis širdies stimulatorius;
 - nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja veiksmingo kontracepcijos metodo;
 - kuriems yra padidėjęs jautrumas veikliajai ar bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Ozanimodas sukelia periferinio kraujo limfocitų kiekio sumažėjimą. Bendrasis kraujo tyrimas (BKT) visiems pacientams turi būti atliktas prieš pradedant gydymą ozanimodu (per paskutinius 6 mėnesius arba po ankstesnio gydymo nutraukimo) ir periodiškai – gydymo ozanimodu laikotarpiu. Jeigu patvirtinamas limfocitų kiekis $< 0,2 \times 10^9/l$, gydymą reikia sustabdyti. Gydymo ozanimodu atnaujinimą galima apsvarstyti, kai jų kiekis pasieks $> 0,5 \times 10^9/l$.
- Ozanimodas turi imunitetą slopinantį poveikį, kuris pacientams predisponuoja infekcijos riziką, įskaitant oportunistines infekcijas, ir gali padidinti piktybinių navikų, įskaitant odos, pasireiškimo riziką. Reikia atidžiai stebėti pacientus, ypač tuos, kuriems jau yra sutrikimų arba žinomų rizikos veiksnių, pvz., anksčiau taikytas imunitetą slopinantis gydymas. Jeigu įtariama ši rizika, reikia kiekvienu atveju individualiai apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą.
 - Pacientų, sergančių sunkia aktyvia infekcija, gydymas turi būti atidėtas, kol infekcija bus išgydyta. Esant sunkioms infekcijoms reikia apsvarstyti galimybę sustabdyti gydymą. Negalima kartu su Zeposia skirti gydymo priešnavikiniais, imunomoduliuojančiais arba nekortikosteroidiniais imunosupresiniais vaistiniais preparatais dėl adityvaus poveikio imuninei sistemai rizikos.
 - Rekomenduojama ypač atidžiai stebėti pacientus dėl bazinių ląstelių karcinomos ir kitų odos navikų. Įspėkite pacientus, kad nebūtų tiesioginiuose saulės spinduliuose be apsaugos priemonių. Šiems pacientams negalima skirti fototerapijos kartu su UV-B spinduliuote arba fotochemoterapijos (PUVA).
- Pacientams reikia nurodyti, kad gydymo ozanimodu metu ir iki 3 mėnesių nutraukus gydymą jie turi nedelsdami pranešti vaistinį preparatą išrašiusiam gydytojui apie infekcijų požymius ir simptomus.
 - Pacientams, kuriems pasireiškė infekcijos simptomai gydymo ozanimodu metu arba per 3 mėnesius nutraukus gydymą, turi būti atliekamas skubus diagnostinis įvertinimas.
 - Gydytojai, išrašę šį vaistinį preparatą, turi sekti, ar klinikiniai simptomai, įskaitant netikėtus neurologinius ar psichinius simptomus, arba MRT duomenys nerodo progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL). Įtarus PDL, reikia atlikti

- visą fizinį ir neurologinį tyrimą (įskaitant galimybę atlikti MRT) ir gydymą ozanimodu reikia sustabdyti, kol bus atmesta PDL. PDL pasitvirtinus, gydymą ozanimodu reikia visam laikui nutraukti. Gauta pranešimų apie imuniteto atsistatymo uždegiminį sindromą (IAUS) IS sergantiems pacientams, gydytiems S1P receptorių modulatoriais. Šiems pacientams atsirado PDL ir dėl to reikėjo nutraukti gydymą. PDL sergantiems pacientams IAUS paprastai pasireiškia per kelias savaites ar mėnesius po to, kai nutraukiamas S1P receptorių moduliatorių vartojimas. Reikia stebėti IAUS vystymąsi ir skirti atitinkamą susijusio uždegimo gydymą.
- Gydytojas turi patvirtinti, kad gydymą ozanimodu metu ir paskui 3 mėnesius po gydymo nutraukimo reikia vengti vakcinacijos gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis. Pacientams, kuriems nėra sveikatos priežiūros specialisto patvirtinimo apie persirgimą vėjaraupiais arba dokumentais pagrįsto įrodymo apie atliktą visą vakcinacijos nuo vėjaraupių kursą, išstikite antikūnus prieš *varicella-zoster* virusą (VZV). Jei rezultatai neigiami, rekomenduojama VZV vakcinaciją atlikti likus mažiausiai 1 mėnesiui iki gydymo ozanimodu pradžios.
 - Ozanimodo negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja veiksmingo kontracepcijos metodo.
 - Vaisingo amžiaus moterys iki gydymo pradžios privalo atlikti nėštumo testą ir jo rezultatas turi būti neigiamas. Testą reikia kartoti reguliariai.
 - Vaisingo amžiaus moterys iki gydymo pradžios turi būti informuotos apie ozanimodo keliamą riziką vaisiui ir joms turi būti pateikta kortelė pacientui.
 - Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo ozanimodu metu ir paskui bent 3 mėnesius po gydymo ozanimodu nutraukimo.
 - Ozanimodo vartojimą reikia nutraukti likus 3 mėnesiams iki planuojamo nėštumo.
 - Gydytojas turi suteikti konsultaciją dėl su gydymu ozanimodu susijusios kenksmingo poveikio vaisiui rizikos ir reikia atlikti ultragarsinius tyrimus.
 - Līga gali atsinaujinti, kai gydymas ozanimodu nutraukiamas dėl nėštumo arba planuojant nėštumą.
 - 1, 3, 6, 9 ir 12 mėnesiais gydymo ozanimodu metu ir periodiškai paskui reikia tirti kepenų funkciją (transaminazių aktyvumą ir bilirubino kiekį).
 - Gydytojas turi patvirtinti, kad gydymą ozanimodu metu reikia reguliariai stebėti kraujospūdį.
 - Pacientus, kuriems yra geltonosios dėmės edemos sukeltų regos sutrikimų simptomų, reikia įvertinti, ir jeigu sutrikimas patvirtinamas, gydymą ozanimodu reikia nutraukti. Pacientams, sergantiems cukriniu diabetu, uveitu arba anksčiau sirgusiems tinklainės liga, reikia atlikti oftalmologinį įvertinimą prieš pradėdant gydymą ozanimodu ir tolesnius įvertinimus gydymo metu.
 - Vaistinių preparatų išrašę gydytojai turi pateikti pacientams / globėjams paciento / globėjo vadovą ir kortelę pacientui.

Paciento / globėjo vadovas

Paciento / globėjo vadovą turi sudaryti tokia pagrindinė informacija:

- Kas yra ozanimodas ir kaip jis veikia?
- Kas yra išsėtinė sklerozė?
- Kas yra opinis kolitas?
- Prieš pradėdami gydymą pacientai turi atidžiai perskaityti pakuotės lapelį ir saugoti jį, jei gydymo laikotarpiu jo vėl prireiktų;
- Kaip svarbu pranešti apie nepageidaujamas reakcijas;
- Prieš paskiriant pirmąją ozanimodo dozę pacientams turi būti užregistruota pradinio įvertinimo EKG.
- Ozanimodo vartoti negalima, jeigu per pastaruosius 6 mėnesius patyrėte širdies smūgį, krūtinės anginą, insultą ar mikroinsultą (praeinančią smegenų išemijos priepuolį) arba tam tikros rūšies sunkų širdies nepakankamumą arba jeigu Jums yra tam tikros rūšies nereguliarus arba sutrikęs širdies ritmas (aritmija) – prieš pradėdamas gydymą gydytojas patikrins Jūsų širdies veiklą. Vartoti kartu su vaistais, kurie lėtina širdies susitraukimų dažnį, reikia atsargiai. Todėl visiems gydytojams, pas kuriuos lankosi, pacientai turi pasakyti, kad yra gydomi ozanimodu;

- Pacientams, kuriems yra tam tikros širdies būklės, 6 ar daugiau valandų po pirmosios ozanimodo dozės reikia stebėti širdies susitraukimo dažnį, įskaitant kasvalandines pulso ir kraujospūdžio patikras. Be to, šiems pacientams prieš šį 6 valandų laikotarpį ir po jo turi būti užregistruota EKG;
- Pacientai turi nedelsdami pranešti apie po pirmosios ozanimodo dozės pasireiškusius simptomus, rodančius sumažėjusį širdies susitraukimų dažnį (pvz., galvos svaigimą, svaigulį, pykinimą ar smarkų širdies plakimą);
- Pacientams pertraukus gydymą, jie turi nedelsdami informuoti apie tai vaistą išrašiusį gydytoją, nes priklausomai nuo pertraukimo trukmės ir laiko nuo gydymo ozanimodu pradžios, gali tekti kartoti pradinės dozės didinimo režimą;
- Pacientai turi pranešti gydytojams apie visus netikėtus neurologinius ir (ar) psichinius simptomus / požymius (pvz., staigiai pasireiškusį stiprų galvos skausmą, sumišimą, priepuolius, progresuojantį silpnumą, nerangumą ir pakitusią regą) arba pagreitėjusį neurologinių funkcijų silpnėjimą;
- Jei, pacientų manymu, IS sunkėja arba jei pacientai pastebi naujų simptomų gydymo Zeposia laikotarpiu ar jam pasibaigus, pavyzdžiui, nuotaikos ar elgesio pasikeitimų, naują ar padidėjusį vienos kūno pusės silpnumą, regėjimo pokyčių, sumišimą, atminties sutrikimų ar pasunkėjusį kalbėjimą ir bendravimą, tai gali būti PDL arba uždegiminės reakcijos (žinomos kaip imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas – IAUS) simptomai, kurie gali pasireikšti PDL sergantiems pacientams, kai nustojus vartoti Zeposia šis vaistinis preparatas pašalinama iš organizmo;
- Pacientams rekomenduojama skiepytis nuo *varicella zoster* (vėjaraupių) likus 1 mėnesiui iki gydymo ozanimodu pradžios, jei pacientas nėra apsaugotas ir nori būti apsaugotas nuo viruso.
- Būtina nedelsiant pranešti vaistą išrašiusiam gydytojui pasireiškus infekcijos požymiams ir simptomams gydymo ozanimodu metu ir paskui iki 3 mėnesių nutraukus gydymą;
- Būtina nedelsiant pranešti vaistą išrašiusiam gydytojui apie bet kokius regėjimo sutrikimo simptomus gydymo ozanimodu metu ir paskui iki 3 mėnesių nutraukus gydymą;
- Ozanimodo negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja veiksmingo kontracepcijos metodo. Vaisingo amžiaus moterys turi:
 - būti informuotos apie keliamą didelę riziką vaisiui;
 - prieš pradėdamos gydymą ozanimodu atlikti nėštumo testą ir jo rezultatas turi būti neigiamas. Testą reikia kartoti reguliariai;
 - būti informuotos apie reikalavimą naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo ozanimodu metu, įskaitant dozės vartojimo sustabdymo laikotarpius, ir paskui bent 3 mėnesius nutraukus gydymą;
 - būti informuotos apie galimą ligos atsinaujinimą, kai gydymas ozanimodu sustabdomas dėl nėštumo arba planuojant nėštumą;
 - nedelsdamos pranešti vaistą išrašiusiam gydytojui apie bet koki (planuotą ar netyčinį) nėštumą gydymo ozanimodu metu ir paskui bent 3 mėnesius nutraukus gydymą. Prireikus reikia pasiūlyti atlikti ultragarsinius tyrimus.
- Prieš pradėdant gydymą reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimą. Kepenų funkcijos stebėjimas turi būti atliekamas 1, 3, 6, 9 ir 12 mėnesiais gydymo ozanimodu metu ir periodiškai paskui. Pacientai turi informuoti gydytoją, jeigu pastebi, kad pagelto oda ar akių baltymai, šlapimas pasidarė neįprastai tamsus, atsirado skausmas dešinėje pilvo pusėje, nuovargis, apetito praradimas ar nepaaiškinamas pykinimas ir vėmimas, nes tai gali būti kepenų pažeidimo požymiai;
- Gydymo ozanimodu metu reikia reguliariai stebėti kraujospūdį;
- Ozanimodas gali padidinti odos vėžio riziką. Pacientai turi riboti jiems tenkantį saulės spindulių ir UV (ultravioletinių) spindulių poveikį, dėvėdami apsauginius drabužius ir nuolat naudodami apsauginius kremus nuo saulės (su dideliu apsaugos nuo saulės poveikio koeficientu).

Kortelė pacientui

Kortelėje pacientui (vaisingo amžiaus moterims) turi būti pateikta tokia pagrindinė informacija:

- ozanimodo negalima vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja veiksmingo kontracepcijos metodo;
- prieš pradėdant gydymą ir reguliariai paskui gydytojai teiks konsultacijas dėl ozanimodo keliamos teratogeninio poveikio rizikos ir dėl veiksmų, kurių reikia imtis šiai rizikai sumažinti;

- vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą ozanimodo vartojimo metu ir paskui bent 3 mėnesius po gydymo nutraukimo;
- prieš pradedant gydymą reikia atlikti nėštumo testą ir vaistą išrašęs gydytojas turi patvirtinti, kad rezultatas yra neigiamas. Testą reikia kartoti reguliariai;
- jeigu moteris pastoja gydymo metu, ozanimodo vartojimą reikia nutraukti. Gydytojas turi suteikti konsultaciją dėl su gydymu ozanimodu susijusios kenksmingo poveikio vaisiui rizikos ir reikia atlikti ultragarsinius tyrimus;
- ozanimodo vartojimą reikia nutraukti likus 3 mėnesiams iki planuojamo nėštumo;
- sustabdžius gydymą ozanimodu dėl nėštumo arba planuojant nėštumą, liga gali atsinaujinti.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

PRADINIAM 1 SAVAITĖS GYDYMUI SKIRTO VAISTO PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zeposia 0,23 mg kietosios kapsulės
Zeposia 0,46 mg kietosios kapsulės
ozanimodas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 0,23 mg kietojoje kapsulėje yra 0,23 mg ozanimodo (hidrochlorido pavidalu).
Kiekvienoje 0,46 mg kietojoje kapsulėje yra 0,46 mg ozanimodo (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

Gydymo pradžios pakuotė
Kiekvienoje 7 kietųjų kapsulių 1 savaitės gydymo režimo pakuotėje yra:
4 kietosios 0,23 mg kapsulės
3 kietosios 0,46 mg kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Skirta vartoti per burną.
1 savaitė
1 diena – 7 diena
Daugiau informacijos apie paros dozę žr. dėklo kortelėje

QR kodas bus nurodytas
www.zeposia-eu-pil.com

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1442/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Zeposia 0,23 mg
Zeposia 0,46 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2 D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

GYDYMO PRADŽIOS PAKUOTĖS LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zeposia 0,23 mg kietosios kapsulės
Zeposia 0,46 mg kietosios kapsulės
ozanimodas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Bristol-Myers Squibb

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zeposia 0,92 mg kietosios kapsulės
ozanimodas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje 0,92 mg kietojoje kapsulėje yra 0,92 mg ozanimodo (hidrochlorido pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

28 kietosios kapsulės

98 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Skirta vartoti per burną.

QR kodas bus nurodytas

www.zeposia-eu-pil.com

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1442/002 (pakuotėje yra 28 kietosios kapsulės)
EU/1/20/1442/003 (pakuotėje yra 98 kietosios kapsulės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Zeposia 0,92 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2 D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zeposia 0,92 mg kietosios kapsulės
ozanimodas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Bristol-Myers Squibb

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Zeposia 0,23 mg kietosios kapsulės

Zeposia 0,46 mg kietosios kapsulės

Zeposia 0,92 mg kietosios kapsulės

ozanimodas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zeposia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zeposia
3. Kaip vartoti Zeposia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zeposia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zeposia ir kam jis vartojamas

Zeposia sudėtyje yra veikliosios medžiagos ozanimodo, kuris priklauso vaistų, kurie gali sumažinti organizme laisvai cirkuliuojančių baltųjų kraujo ląstelių (limfocitų) skaičių, grupei.

Zeposia skirtas šioms ligoms gydyti:

- išsėtinei sklerozei;
- opiniam kolitui.

Išsėtinė sklerozė

Zeposia skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze (RRIS), kurių liga yra aktyvi, gydyti.

- Išsėtinė sklerozė (IS) yra liga, kai imuninė sistema (organizmo gynybos sistema, įskaitant baltąsias kraujo ląsteles) klaidingai puola apsauginę galvos ir nugaros smegenų nervų dangą. Tai trikdo tinkamą nervų veiklą ir dėl to gali pasireikšti tokie simptomai: tirpimas, pasunkėjęs vaikščiojimas ir regos bei pusiausvyros sutrikimai.
- Sergant recidyvuojančia remituojančia išsėtine skleroze po nervų ląstelių pažeidimo epizodų būna būklės pagerėjimo laikotarpiai. Būklės pagerėjimo laikotarpiu simptomai gali išnykti, tačiau kai kurie sutrikimai gali išlikti.

Zeposia padeda apsiginti nuo nervų pažeidimo, neleidžiant tam tikroms baltosioms kraujo ląstelėms pasiekti galvos ir nugaros smegenų, kur jos galėtų sukelti uždegimą ir pažeisti apsauginę nervų dangą.

Opinis kolitas

Zeposia skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkiu aktyviu opiniu kolitu (OK), gydyti.

- Opinis kolitas yra uždegiminė žarnyno liga. Jeigu sergate opiniu kolitu, pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jeigu į šiuos vaistus Jūsų organizmas reaguoja nepakankamai arba jų netoleruoja, siekiant sumažinti ligos požymius ir simptomus Jums gali būti paskirtas Zeposia.

Zeposia padeda sumažinti opinio kolito sukeliama uždegimą neleidžiant tam tikroms baltosioms kraujo ląstelėms pasiekti žarnyno gleivinę.

2. Kas žinotina prieš vartojant Zeposia

Zeposia vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija ozanimodui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sveikatos priežiūros specialistas Jums sakė, kad Jūsų imuninė sistema yra labai nusilpusi;
- jeigu per paskutinius 6 mėnesius Jums buvo širdies smūgis, krūtinės angina, insultas ar mikroinsultas (praeinantis smegenų išemijos priepuolis – PSIP) arba tam tikrų tipų sunkus širdies nepakankamumas;
- jeigu Jums yra tam tikrų tipų nereguliarus arba sutrikęs širdies ritmas (aritmija) – gydytojas patikrins Jūsų širdies veiklą prieš pradėdamas gydymą;
- jeigu Jums yra sunki infekcija, pvz., hepatitas arba tuberkuliozė;
- jeigu sergate vėžiu;
- jeigu Jums yra sunkių kepenų sutrikimų;
- jeigu esate nėščia arba vaisingo amžiaus ir nenaudojate veiksmingo kontracepcijos metodo.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Zeposia, jeigu:

- Jūsų širdies susitraukimų dažnis yra mažas arba vartojate ar neseniai vartojote vaistų, kurie lėtina Jūsų širdies susitraukimų dažnį (pvz., beta adrenoblokatorių arba kalcio kanalų blokatorių);
- Jums yra negydytų sunkių kvėpavimo sutrikimų miegant (sunki miego apnėja);
- Jums yra kepenų funkcijos sutrikimų;
- Jums yra infekcija;
- Jums yra sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų limfocitais, kiekis;
- niekada nesirgote, arba nežinote, ar esate sirgę vėjaraupiais;
- neseniai skiepijotės arba planuojate pasiskiepyti;
- Jūs arba kažkas kitas pastebėjote, kad Jūsų IS simptomai pablogėjo, taip pat atsirado naujų arba nežinomų simptomų. Jie gali pasireikšti dėl retos smegenų infekcijos, vadinamos progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL). Patvirtinus PDL, gydytojas nutrauks gydymą Zeposia. Tačiau kai kuriems žmonėms nutraukus Zeposia vartojimą gali pasireikšti tam tikra reakcija. Dėl šios reakcijos (žinomos kaip imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas – IAUS) Jūsų būklė gali pablogėti, įskaitant suprastėjusias smegenų funkcijas;
- Jums kada nors buvo pasireiškę regos sutrikimų arba kitų skysčių kaupimosi centrinėje tinklainės dalyje, vadinamoje geltonąja dėme, simptomų (būklė, vadinama geltonosios dėmės edema);
- Jums yra akies uždegimas (uveitas);
- sergate diabetu (kuris gali sukelti akių sutrikimų);
- sergate sunkia plaučių liga (plaučių fibroze arba lėtine obstrukcine plaučių liga).

Prieš pradėdami gydymą Zeposia, gydytojas elektrokardiograma (EKG) patikrins Jūsų širdies veiklą. Jeigu Jums yra tam tikrų širdies sutrikimų, gydytojas Jus stebės mažiausiai 6 pirmąsias valandas po pirmosios dozės vartojimo.

Kadangi Zeposia gali padidinti kraujospūdį, gydytojas gali norėti reguliariai tikrinti Jūsų kraujospūdį.

Jeigu gydymo Zeposia metu Jums atsiranda nepaaiškinamas pykinimas, vėmimas, skausmas dešinėje pilvo pusėje, nuovargis, apetito praradimas, pagelsta oda ar akių baltymai (pasireiškia gelta) ir (arba) patamsėja šlapimas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Tokių simptomų gali atsirasti, jeigu yra kepenų sutrikimų.

Prieš pradėdant gydymą, gydymo metu ir po gydymo gydytojas nurodys atlikti kraujo tyrimus, kad stebėtų Jūsų kepenų funkciją. Jei tyrimų rezultatai rodytų, kad yra kepenų sutrikimų, gali tekti laikinai nutraukti gydymą Zeposia.

Kol vartojate Zeposia (ir iki 3 mėnesių po to, kai nustojote vartoti), galite lengviau užsikrėsti infekcijomis. Bet kokia jau esama infekcija gali pablogėti. Pasitarkite su gydytoju, jeigu pasireiškė infekcija.

Jei gydymo Zeposia metu atsiranda regėjimo sutrikimas, progresuojantis silpnumas, nerangumas, atminties praradimas arba sumišimas, arba jeigu sergate IS ir manote, kad ligos eiga vis blogėja, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Šie simptomai gali atsirasti dėl PDL, retos galvos smegenų infekcijos, kuri gali lemti sunkų neįgalumą arba mirtį.

Jeigu gydymo Zeposia metu pasireiškė stiprus galvos skausmas, jaučiatės sumišę arba pasireiškia priepuoliai ir regos praradimas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Šie simptomai gali kilti dėl sindromo, vadinamo grįžtamosios užpakalinės encefalopatijos sindromu (GUES).

Zeposia gali padidinti odos vėžio riziką, todėl turite riboti saulės spindulių ir UV (ultravioletinių) spindulių poveikį, dėvėdami apsauginius drabužius ir reguliariai naudodami apsauginius kremus nuo saulės (su dideliu apsaugos nuo saulės faktoriumi).

Vaisingo amžiaus moterims

Zeposia, vartojamas nėštumo metu, gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Prieš pradėdant gydymą Zeposia gydytojas Jums paaiškins šią riziką ir paprašys atlikti nėštumo testą, siekiant užtikrinti, kad nesate nėščia. Gydytojas duos Jums kortelę, kurioje bus paaiškinta, kodėl neturite pastoti, kol vartojate Zeposia. Joje taip pat bus paaiškinta, ką turėtumėte daryti, kad nepastotumėte, kol vartojate Zeposia. Turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 3 mėnesius nutraukus gydymą (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“).

Jeigu Jums tinka bent viena iš šių aplinkybių, prieš pradėdami vartoti Zeposia, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasunkėjusi IS, sustabdžius gydymą Zeposia

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei manote, kad, sustabdžius gydymą Zeposia, IS Jums pasunkėja (žr. 3 skyriaus poskyrį „Nustojus vartoti Zeposia“).

Vaikams ir paaugliams

Negalima skirti šio vaisto vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 18 metų. Taip yra dėl to, kad Zeposia vartojimas vaikams ir paaugliams neištirtas.

Kiti vaistai ir Zeposia

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Taip yra dėl to, kad Zeposia gali įtakoti kai kurių kitų vaistų veikimą. Taip pat kai kurie kiti vaistai gali turėti įtakos Zeposia veikimui.

Ypač svarbu prieš pradėdant vartoti Zeposia pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate ar neseniai vartojote bet kurių iš toliau nurodytų vaistų:

- vaistus, kurie slopina arba moduliuoja Jūsų imuninę sistemą (pvz., ciklosporiną);
- vaistus, vartojamus IS gydyti, pvz., alemtuzumabą, beta interferoną, dimetilfumaratą, glatiramero acetatą, mitoksantroną, natalizumabą arba teriflunomidą;
- vaistus, vartojamus OK gydyti, pvz., azatiopriną ir 6-merkaptopuriną;
- gemfibrozilį, vartojamą riebalų arba cholesterolio kiekiui kraujyje sumažinti;
- klopidoarelį – vaistą, vartojamą apsaugoti nuo kraujo krešulių susidarymo;
- rifampiciną – antibiotiką, vartojamą tuberkuliozei ir kitoms sunkioms infekcijoms gydyti;
- vaistus, vadinamus monoamino oksidazės inhibitoriais, vartojamus depresijai (pvz., fenelziną) arba Parkinsono ligai (pvz., selegiliną) gydyti;

- vaistus, kurie lėtina širdies susitraukimų dažnį (pvz., beta adrenoblokatorius arba kalcio kanalų blokatorius);
- tam tikrų tipų vakcinas. Gydomo metu ir paskui 3 mėnesius reikia vengti vakcinacijos gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas

Nevartokite Zeposia nėštumo metu, jeigu bandote pastoti arba jeigu esate moteris, kuri gali pastoti, bet nenaudojate veiksmingo kontracepcijos metodo. Jeigu Zeposia vartojamas nėštumo metu, kyla pakenkimo negimusiam kūdikiui rizika. Jeigu esate moteris, kuri gali pastoti, gydytojas informuos Jus apie šią riziką prieš Jus pradedant gydyti Zeposia ir paprašys atlikti nėštumo testą, siekiant užtikrinti, kad nesate nėščia. Turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Zeposia metu ir paskui bent 3 mėnesius nustojusios jį vartoti. Pasiteiraukite gydytojo apie patikimus kontracepcijos metodus. Gydytojas Jums duos kortelę, kurioje paaiškinta, kodėl Jums negalima pastoti, kol vartojate Zeposia.

Jeigu pastosite Zeposia vartojimo metu, nedelsdama pasakykite gydytojui. Gydytojas gali nuspręsti sustabdyti gydymą (žr. 3 skyriaus poskyrį „*Nustojus vartoti Zeposia*“). Bus atliktas specializuotas priešgimdyminis stebėjimas.

Žindymas

Kol vartojate Zeposia, žindyti negalima. Zeposia gali patekti į motinos pieną, todėl kūdikiui kyla sunkaus šalutinio poveikio rizika.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Zeposia gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Zeposia sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Zeposia sudėtyje yra kalio

Šio vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Zeposia

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vaisto vartoti

Pirmą kartą pradėjus vartoti Zeposia, reikia vartoti mažą dozę ir palaipsniui ją didinti, kad būtų mažesnis poveikis širdies susitraukimų dažnio sumažėjimui.

- Jums bus pateikta „gydymo pradžios pakuotė“, kad būtų lengviau pradėti gydymą tokiu būdu. Joje bus supakuotos:
 - 4 šviesiai pilkos spalvos kapsulės, kuriose yra 0,23 mg ozanimodo. Vartosite jas po vieną 1-4 gydymo dienomis;
 - 3 šviesiai pilkos ir oranžinės spalvos kapsulės, kuriose yra 0,46 mg ozanimodo. Vartosite jas po vieną 5, 6 ir 7 dienomis.
- 8-ąją dieną ir toliau, kai būsite užbaigę „gydymo pradžios pakuotę“, pereisite prie „palaikomojo gydymo pakuotės“ su oranžinės spalvos kapsulėmis, kurių kiekvienoje yra rekomenduojama 0,92 mg ozanimodo paros dozė. Tęsite įprastą gydymą vartodami po vieną 0,92 mg kapsulę per parą. Jeigu Jums yra lengvų arba vidutinio sunkumo lėtinių kepenų funkcijos sutrikimų, gydytojas gali sumažinti Jūsų „palaikomąją“ dozę iki vienos 0,92 mg kapsulės, vartojant ją kas antrą dieną.

Kaip vartoti Zeposia

- Zeposia skirtas vartoti per burną.
- Nurykite visą kapsulę.
- Kapsulę galima vartoti su maistu ar nevalgius.

Ką daryti pavartojus per didelę Zeposia dozę?

Pavartojus per didelę Zeposia dozę, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją arba vykti į ligoninę.

Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę ir šį lapelį.

Pamiršus pavartoti Zeposia

- Pamiršę pavartoti vieną arba kelias dozes per pirmąsias 14 dienų nuo gydymo Zeposia pradžios, pasitarkite su gydytoju, kaip vėl pradėti gydymą.
- Pamiršę pavartoti Zeposia dozę praėjus pirmosioms 14 dienų nuo gydymo Zeposia pradžios, vartokite ją iš karto, kai prisiminsite. Tačiau, jeigu pamiršite pavartoti dozę visą dieną, praleistos dozės nebevartokite ir vartokite kitą dozę įprastu metu.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Zeposia

- Nenustokite vartoti Zeposia, nepasitarę su gydytoju.
- Pasitarkite su gydytoju, kaip vėl pradėti gydymą, jeigu nustojote vartoti Zeposia:
 - 1 dieną arba ilgiau per pirmąsias 14 gydymo dienų;
 - daugiau nei 7 dienas iš eilės nuo 15-osios iki 28-osios gydymo dienos;
 - daugiau nei 14 dienų iš eilės po 28-osios gydymo dienos.

Jums reikės vėl pradėti „gydymo pradžios pakuotę“.

Zeposia išliks Jūsų organizme iki 3 mėnesių po to, kai nustosite jį vartoti. Šiuo laikotarpiu Jūsų baltųjų kraujo ląstelių skaičius (limfocitų kiekis) taip pat gali išlikti mažas ir gali pasireikšti šiame lapelyje aprašytas šautinis poveikis (žr. 2 skyrių ir 4 skyrių „*Galimas šalutinis poveikis*“).

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu manote, kad, sustabdžius gydymą Zeposia, IS Jums pasunkėja.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu pasireiškė bet kuris toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis, nedelsdami pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- **Dažnas:** gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų
 - mažas širdies plakimo dažnis;
 - šlapimo takų infekcija;
 - padidėjęs kraujospūdis.
- **Nedažnas:** gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų
 - alerginė reakcija – tarp požymių gali būti išbėrimas;
 - neryškus matymas (geltonosios dėmės edema).
- **Retas:** gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų
 - galvos smegenų infekcija, vadinama progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL) (žr. 2 skyrių);
 - kepenų pažaida.

Kitas šalutinis poveikis

Jeigu pasireiškė bet kuris toliau nurodytas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui:

- **Labai dažnas:** gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų
 - nosies arba šnervių, nosies ertmės, burnos, gerklės (ryklės) arba balso aparato (gerklų) infekcijos, kurias sukėlė virusai;
 - sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų limfocitais, kiekis.
- **Dažnas:** gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų
 - gerklės uždegimas (faringitas);
 - viruso sukelta kvėpavimo takų infekcija (plaučių infekcijos požymis);
 - juostinė pūslelinė;
 - paprastoji pūslelinė arba lūpų pūslelinė;
 - galvos skausmas;
 - sumažėjęs kraujospūdis;
 - patinimas, ypač kulkšnių ir pėdų dėl skysčių susilaikymo (periferinė edema);
 - padidėjęs kepenų fermentų ar bilirubino aktyvumas kraujo tyrimuose (kepenų sutrikimų požymis) arba odos, gleivinės ar akių pageltimas, hiperbilirubinemija – bilirubino koncentracijos padidėjimas kraujyje (gelta);
 - plaučių sutrikimai, kurie gali sukelti dusimą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zeposia

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
- Pastebėjus pakuotės pažeidimą ar matomus sugadinimo požymius, šio vaisto vartoti negalima.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zeposia sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ozanimodas.
 - *Zeposia 0,23 mg kietosios kapsulės*
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 0,23 mg ozanimodo (hidrochlorido pavidalu).
 - *Zeposia 0,46 mg kietosios kapsulės*
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 0,46 mg ozanimodo (hidrochlorido pavidalu).
 - *Zeposia 0,92 mg kietosios kapsulės*
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 0,92 mg ozanimodo (hidrochlorido pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra
 - *Kapsulės turinys:*
Mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas.
 - *Kapsulės apvalkalas:*
 - Kiekvienoje 0,23 mg kapsulėje yra želatinos, titano dioksido (E171), geltonojo geležies oksido (E172), juodojo geležies oksido (E172) ir raudonojo geležies oksido (E172).

- Kiekvienoje 0,46 mg kapsulėje yra želatinos, titano dioksido (E171), geltonojo geležies oksido (E172), juodojo geležies oksido (E172) ir raudonojo geležies oksido (E172).
- Kiekvienoje 0,92 mg kapsulėje yra želatinos, titano dioksido (E171), geltonojo geležies oksido (E172) ir raudonojo geležies oksido (E172).
- *Užrašo rašalo sudėtis:* juodasis geležies oksidas (E172), šelakas (E904), propilenglikolis (E1520), amoniako koncentruotas tirpalas (E527), kalio hidroksidas (E525)

Zeposia išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Zeposia 0,23 mg, 14,3 mm kietoji kapsulė turi šviesiai pilką, nepermatomą dangtelį ir korpusą, ant dangtelio juodai išspausdinta „OZA“, o ant korpuso – „0.23 mg“.
- Zeposia 0,46 mg, 14,3 mm kietoji kapsulė turi oranžinį ir nepermatomą dangtelį ir šviesiai pilką ir nepermatomą korpusą, ant dangtelio juodai išspausdinta „OZA“, o ant korpuso – „0.46 mg“.
- Zeposia 0,92 mg, 14,3 mm kietoji kapsulė turi oranžinį, nepermatomą dangtelį ir korpusą, ant dangtelio juodai išspausdinta „OZA“, o ant korpuso – „0.92 mg“.

Pakuočių dydžiai

- Gydomo pradžios pakuotė yra dėklo pakuotė, kurioje yra 7 kietosios kapsulės: 4 x 0,23 mg kietosios kapsulės ir 3 x 0,46 mg kietosios kapsulės.
- Palaikomojo gydymo pakuotė, kurioje yra 28 x 0,92 mg kietosios kapsulės arba 98 x 0,92 mg kietosios kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Celgene Europe B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)

medinfo.greece@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag

Tel: + 46 8 704 71 00

medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: + 371 66164750

medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

Išsami informacija apie šį vaistą taip pat pateikiama išmaniuoju telefonu nuskenavus ant išorinės pakuotės esantį QR kodą. Ta pati informacija pateikiama šiame tinklalapyje: www.zeposia-eu-pil.com.

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą ozanimodo periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgiant į literatūroje prieinamus duomenis apie imuniteto atsistatymo uždegiminį sindromą (*IAUS* sindromą) ir į galimą veikimo mechanizmą, *PRAC* laikosi nuomonės, kad yra pagrįsta galimybė, jog egzistuoja priežastinis ryšys tarp ozanimodo ir *IAUS*. *PRAC* padarė išvadą, kad būtina atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ozanimodo, informacinius dokumentus.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl ozanimodo, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra ozanimodo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.