

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zeposia 0,23 mg kapsułki twarde
Zeposia 0,46 mg kapsułki twarde
Zeposia 0,92 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zeposia 0,23 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera ozanimodu chlorowodorek w ilości odpowiadającej 0,23 mg ozanimodu.

Zeposia 0,46 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera ozanimodu chlorowodorek w ilości odpowiadającej 0,46 mg ozanimodu.

Zeposia 0,92 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera ozanimodu chlorowodorek w ilości odpowiadającej 0,92 mg ozanimodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Zeposia 0,23 mg kapsułki twarde

Jasnoszara, nieprzejrzysta kapsułka twarda o wielkości 14,3 mm, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA” na wieczku i „0.23 mg” na korpusie.

Zeposia 0,46 mg kapsułki twarde

Kapsułka twarda z jasnoszarym, nieprzejrzystym korpusem i pomarańczowym, nieprzejrzystym wieczkiem, o wielkości 14,3 mm, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA” na wieczku i „0.46 mg” na korpusie.

Zeposia 0,92 mg kapsułki twarde

Pomarańczowa, nieprzejrzysta kapsułka twarda o wielkości 14,3 mm, z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA” na wieczku i „0.92 mg” na korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stwardnienie rozsiane

Produkt leczniczy Zeposia jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS) w okresie

aktywności choroby, co określono na podstawie cech klinicznych lub stwierdzono w badaniach obrazowych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Zeposia jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu stwardnienia rozsianego lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Dawkowanie

Konieczne jest zastosowanie schematu wstępnego zwiększania dawki ozanimodu od dnia 1. do dnia 7., który zaprezentowano poniżej w Tabeli 1. Po 7-dniowym zwiększaniu dawki, zalecana dawka to 0,92 mg ozanimodu raz na dobę, począwszy od dnia 8.

Tabela 1.: Schemat zwiększania dawki

Dni 1.–4.	0,23 mg raz na dobę
Dni 5.–7.	0,46 mg raz na dobę
Dzień 8. i później	0,92 mg raz na dobę

Ponowne rozpoczęcie terapii po przerwaniu leczenia

Ten sam schemat zwiększania dawki opisany w Tabeli 1. zalecany jest w razie przerwania leczenia na:

- 1 dzień lub więcej w ciągu pierwszych 14 dni leczenia;
- więcej niż 7 kolejnych dni od dnia 15. do dnia 28. leczenia;
- więcej niż 14 kolejnych dni po dniu 28. leczenia.

Jeśli leczenie przerwano na czas krótszy niż podano powyżej, leczenie należy kontynuować, podając następną dawkę, jak planowano.

Szczególne grupy pacjentów

Dorośli w wieku powyżej 55 lat i pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne dane na temat pacjentów w wieku > 55 lat z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego oraz pacjentów w wieku ≥65 lat z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego są ograniczone. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów w wieku powyżej 55 lat. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w wieku powyżej 55 lat i u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w wieku powyżej 65 lat, z powodu ograniczonej liczby danych i możliwego zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w tej populacji, zwłaszcza w przypadku długotrwałego leczenia (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha) zalecane jest przeprowadzenie 7-dniowego schematu zwiększania dawki, a następnie przyjmowanie dawki 0,92 mg jeden raz co drugą dobę (patrz punkt 5.2).

Nie oceniano stosowania ozanimodu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) nie wolno leczyć ozanimodem (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zeposia u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stan obniżonej odporności predysponujący do układowych zakażeń oportunistycznych (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar, przemijający atak niedokrwienny, zdekompensowana niewydolność serca wymagająca hospitalizacji lub niewydolność serca klasy III/IV według New York Heart Association (NYHA).
- Pacjenci z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu II, blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia lub zespołem chorego węzła zatokowego obecnie lub w wywiadzie, z wyjątkiem pacjentów z wszczepionym rozrusznikiem serca.
- Ciężkie aktywne zakażenia, aktywne przewlekłe zakażenia, takie jak zapalenie wątroby i gruźlica (patrz punkt 4.4).
- Aktywne nowotwory złośliwe.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha).
- W okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Bradyarytmia

Rozpoczęcie leczenia ozanimodem

Przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem należy u wszystkich pacjentów wykonać badanie elektrokardiograficzne (EKG) w celu rozpoznania ewentualnych istniejących już nieprawidłowości dotyczących serca. U pacjentów z potwierdzonymi wcześniejszymi chorobami serca zaleca się monitorowanie po podaniu pierwszej dawki (patrz poniżej).

Rozpoczęcie leczenia ozanimodem może powodować przemijające zmniejszenie częstości akcji serca (patrz punkty 4.8 i 5.1), dlatego należy stosować schemat wstępnego zwiększania dawki do dawki podtrzymującej (0,92 mg) w dniu 8. (patrz punkt 4.2).

Po podaniu dawki początkowej ozanimodu wynoszącej 0,23 mg częstość akcji serca zaczęła się zmniejszać w 4. godzinie, przy czym największe średnie zmniejszenie wystąpiło w 5. godzinie i w 6. godzinie powróciło do poziomu zbliżonego do wartości wyjściowej. Wraz z dalszym zwiększaniem dawki nie występowało klinicznie istotne zmniejszenie częstości akcji serca. Nie obserwowano częstości akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę. W razie konieczności zmniejszenie częstości akcji serca wywołane ozanimodem można odwrócić, podając pozajelitowo atropinę lub izoprenalinę.

Należy zachować ostrożność, gdy terapię ozanimodem rozpoczyna się u pacjentów otrzymujących leczenie lekiem beta-adrenolitycznym lub blokerem kanału wapniowego (np. diltiazem i werapamil)

ze względu na możliwe działanie addycyjne zmniejszające częstość akcji serca. Leczenie lekami beta-adrenolitycznymi i blokerami kanału wapniowego można rozpocząć u pacjentów otrzymujących stabilne dawki ozanimodu.

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania ozanimodu u pacjentów przyjmujących lek beta-adrenolityczny w skojarzeniu z blokerem kanału wapniowego (patrz punkt 4.5).

Monitorowanie po podaniu pierwszej dawki u pacjentów z potwierdzonymi wcześniejszymi chorobami serca

Z powodu ryzyka przemijającego zmniejszenia częstości akcji serca w wyniku rozpoczęcia leczenia ozanimodem zaleca się po podaniu pierwszej dawki wdrożenie 6-godzinnego monitorowania w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych objawowej bradykardii u pacjentów ze spoczynkową częstością akcji serca < 55 uderzeń na minutę, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia [typ Mobitz I] lub dodatnim wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego, lub niewydolnością serca (patrz punkt 4.3).

Przez ten 6-godzinny okres należy wykonywać co godzinę pomiar pulsu i ciśnienia tętniczego krwi. Zaleca się też, aby na początku i na zakończenie tego 6-godzinnego okresu wykonać badanie EKG. Zaleca się przeprowadzenie dodatkowego monitorowania, jeśli w 6. godzinie po podaniu pierwszej dawki leku:

- częstość akcji serca wynosi poniżej 45 uderzeń na minutę;
- częstość akcji serca osiąga najmniejszą wartość po podaniu dawki, co sugeruje, że maksymalne zmniejszenie częstości akcji serca mogło jeszcze nie wystąpić;
- w EKG wykonanym po 6 godzinach od podania dawki wykazano nowy epizod bloku przedsionkowo-komorowego drugiego lub wyższego stopnia;
- odstęp QTc wynosi ≥ 500 ms.

W tych przypadkach należy wdrożyć odpowiednie postępowanie i kontynuować obserwację do czasu ustąpienia objawów/zmian. Jeśli konieczne jest leczenie, monitorowanie należy kontynuować przez całą noc, a okres 6-godzinnego monitorowania należy powtórzyć po podaniu drugiej dawki ozanimodu.

Aby zdecydować, czy można bezpiecznie rozpocząć stosowanie ozanimodu, oraz określić najbardziej odpowiednią strategię monitorowania, należy zasięgnąć porady kardiologa przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem w następujących grupach pacjentów:

- pacjenci z zatrzymaniem akcji serca, chorobą naczyń mózgowych, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub ciężkim nieleczonym bezdechem sennym w wywiadzie, nawracającymi omdleniami lub objawową bradykardią w wywiadzie;
- pacjenci z istniejącym już wcześniej znacznie wydłużonym odstępem QT (QTc powyżej 500 ms) lub innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz pacjenci przyjmujący produkty lecznicze inne niż leki beta-adrenolityczne i blokery kanału wapniowego, które mogą nasilać bradykardię;
- pacjenci stosujący przeciwartmyczne produkty lecznicze klasy Ia (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol), które były związane z przypadkami *torsade de pointes* u pacjentów z bradykardią – nie badano u nich stosowania ozanimodu.

Uszkodzenie wątroby

U pacjentów leczonych ozanimodem zgłaszano zwiększoną aktywność aminotransferaz, gamma-glutamylotransferazy (GGT) i zwiększone stężenie bilirubiny (patrz punkt 4.8).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów leczonych ozanimodem stwierdzano występowanie klinicznie istotnego uszkodzenia wątroby. Objawy uszkodzenia wątroby, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy i zwiększone stężenie bilirubiny całkowitej, wystąpiły już po dziesięciu dniach od podania pierwszej dawki. Ciężkie uszkodzenie wątroby może skutkować koniecznością przeszczepienia wątroby (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem powinny być dostępne ostatnie (tj. uzyskane w ciągu ostatnich 6 miesięcy) wyniki badań aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny. Gdy brak objawów klinicznych aktywność aminotransferaz wątrobowych i stężenie bilirubiny należy kontrolować w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu leczenia, a następnie okresowo. Jeśli aktywność aminotransferaz wątrobowych zwiększy się ponad 5-krotnie powyżej GGN, zaleca się częstsze monitorowanie, w tym stężenia bilirubiny w surowicy i aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP). W przypadku potwierdzenia aktywności aminotransferaz wątrobowych ponad 5-krotnie powyżej GGN lub co najmniej 3-krotnie powyżej GGN z jednoczesnym zwiększeniem stężenia bilirubiny w surowicy ponad 2-krotnie powyżej GGN, leczenie ozanimodem należy przerwać i wznowić dopiero po normalizacji wartości aminotransferaz wątrobowych (w tym również w przypadku wykrycia innej przyczyny zaburzeń czynności wątroby).

U pacjentów, u których wystąpią objawy sugerujące zaburzenia czynności wątroby, takie jak nudności z niewiadomej przyczyny, wymioty, ból brzucha, zmęczenie, jadłowstręt lub żółtaczka i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy skontrolować aktywność enzymów wątrobowych i w przypadku potwierdzenia znacznego uszkodzenia wątroby przerwać stosowanie ozanimodu. Wznowienie leczenia będzie zależało od tego, czy zostanie ustalona inna przyczyna uszkodzenia wątroby oraz po rozważeniu korzyści dla pacjenta wynikających z ponownego rozpoczęcia leczenia w porównaniu z ryzykiem nawrotu zaburzeń czynności wątroby.

Pacjenci z istniejącą już wcześniej chorobą wątroby mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wzrostu aktywności enzymów wątrobowych podczas przyjmowania ozanimodu (patrz punkt 4.2).

Nie przeprowadzano badań nad ozanimodem u pacjentów z ciężkim, istniejącym już wcześniej uszkodzeniem wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) i nie wolno go stosować w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.3).

Działanie immunosupresyjne

Ozanimod ma działanie immunosupresyjne, co zwiększa ryzyko zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, i może zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych, w tym nowotworów złośliwych skóry. Lekarze powinni uważnie monitorować pacjentów, zwłaszcza tych z chorobami współistniejącymi lub znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza terapia immunosupresyjna. W razie podejrzenia takiego ryzyka należy rozważyć przerwanie leczenia na podstawie oceny lekarza każdego indywidualnego przypadku (patrz punkt 4.3).

Zakażenia

Ozanimod powoduje zmniejszenie liczby limfocytów we krwi obwodowej średnio do około 45% wartości wyjściowych w wyniku odwracalnego zatrzymania limfocytów w tkankach limfatycznych. Z tego powodu ozanimod może zwiększać podatność na zakażenia (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem powinny być dostępne ostatnie (tj. wykonane w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub po przerwaniu wcześniejszego leczenia stwardnienia rozsianego lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego) wyniki badania pełnej morfologii krwi, w tym oznaczenia liczby limfocytów.

Zaleca się również okresową ocenę pełnej morfologii krwi w trakcie leczenia. W razie potwierdzenia bezwzględnej liczby limfocytów $< 0,2 \times 10^9/l$ należy przerwać leczenie ozanimodem do czasu, gdy stężenie limfocytów powróci do poziomu $> 0,5 \times 10^9/l$, wówczas można rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia ozanimodem.

Rozpoczęcie podawania ozanimodu u pacjentów z jakimkolwiek aktywnym zakażeniem należy opóźnić, aż do czasu ustąpienia zakażenia.

Pacjentów należy poinformować o konieczności niezwłocznego zgłaszania lekarzowi objawów zakażenia. Podczas leczenia u pacjentów z objawami zakażenia należy stosować skuteczne metody

diagnostyczne i terapeutyczne. W razie wystąpienia ciężkiego zakażenia należy rozważyć przerwanie leczenia ozanimodem.

Ponieważ po przerwaniu leczenia eliminacja ozanimodu może potrwać do 3 miesięcy, należy przez cały ten okres kontynuować monitorowanie zakażeń.

Wcześniejsze i jednoczesne leczenie lekami przeciwnowotworowymi, niekortykosteroidowymi lekami immunosupresyjnymi lub lekami immunomodulującymi

W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w grupie pacjentów, którzy otrzymywali ozanimod, nie planowano jednoczesnego podawania leków przeciwnowotworowych, niekortykosteroidowych leków immunosupresyjnych (np. azatiopryny i 6-merkaptopuryny w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego) ani leków immunomodulujących stosowanych w leczeniu stwardnienia rozsianego i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie ozanimodu z którymkolwiek z tych leków zwiększa ryzyko immunosupresji i należy tego unikać.

W badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego dopuszczano jednoczesne stosowanie kortykosteroidów i nie wydaje się, by wpływało to na bezpieczeństwo lub skuteczność stosowania ozanimodu, jednak długoterminowe dane dotyczące jednoczesnego stosowania ozanimodu i kortykosteroidów są nadal ograniczone. W przypadku zmiany leczenia z immunosupresyjnych produktów leczniczych na ozanimod należy uwzględnić okres półtrwania i mechanizm działania, aby uniknąć addycyjnego działania immunologicznego, a jednocześnie zminimalizować ryzyko reaktywacji choroby. Na ogół stosowanie ozanimodu można rozpocząć bezpośrednio po przerwaniu stosowania interferonu lub glatirameru.

Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML)

Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML) to oportunistyczne wirusowe zakażenie mózgu wywołane przez wirusa Johna Cunninghama (JCV), które zwykle występuje u pacjentów z obniżoną odpornością i może prowadzić do zgonu lub ciężkiej niesprawności. PML zgłaszano u pacjentów leczonych ozanimodem (patrz punkt 4.8). Zakażenie JCV prowadzące do PML było związane z pewnymi czynnikami ryzyka (np. terapia wielolekowa immunosupresantami, pacjenci z ciężkim niedoborem odporności). Typowe objawy związane z PML są różne, nasilają się na przestrzeni dni lub tygodni i obejmują postępujące osłabienie jednej strony ciała lub niezdarność kończyn, zaburzenia widzenia oraz zmiany w sposobie myślenia, pamięci i orientacji, prowadzące do stanu splątania i zmian osobowości.

Lekarze powinni zachować czujność w odniesieniu do objawów klinicznych lub wyników badań MRI, które mogą wskazywać na PML. Badania MRI mogą ujawnić zagrożenie wcześniej, zanim wystąpią kliniczne objawy przedmiotowe lub podmiotowe. W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać leczenie ozanimodem do czasu wykluczenia PML. W razie potwierdzenia PML należy zaprzestać leczenia ozanimodem.

U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych modulatorami receptorów S1P, u których rozwinęła się PML i u których następnie przerwano leczenie, zgłaszano zespół zapalny rekonstrukcji immunologicznej (ang. *immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS). IRIS objawia się klinicznym pogorszeniem stanu pacjenta, które może być gwałtowne, może prowadzić do poważnych powikłań neurologicznych lub śmierci i często wiąże się z charakterystycznymi zmianami w obrazie MRI. Czas do wystąpienia IRIS u pacjentów z PML wynosił zwykle od tygodni do miesięcy po przerwaniu leczenia modulatorem receptora S1P. Należy monitorować rozwój IRIS i podjąć odpowiednie leczenie związane z nim stanu zapalnego.

Szczepienia

Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepionek u pacjentów przyjmujących ozanimod nie są dostępne. Należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek w trakcie i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia ozanimodem.

Jeśli wymagana jest immunizacja żywą atenuowaną szczepionką, należy ją podać co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem. Szczepienie przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) u pacjentów bez udokumentowanej odporności na VZV zaleca się przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem.

Nowotwory skóry

U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym połowa przypadków nowotworów zgłoszonych w związku ze stosowaniem ozanimodu w kontrolowanych badaniach fazy III obejmowała nowotwory złośliwe skóry inne niż czerniak, przy czym najczęstszym nowotworem skóry był rak podstawnkomórkowy. Zgłaszano go z podobną częstością w połączonych grupach otrzymujących leczenie ozanimodem (0,2%; 3 pacjentów) i interferonem β -1a (0,1%; 1 pacjent).

W grupie pacjentów leczonych ozanimodem w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u jednego pacjenta (0,2%) stwierdzono raka kolczystokomórkowego skóry w okresie indukcji oraz u jednego pacjenta (0,4%) raka podstawnkomórkowego w okresie podtrzymującym. U pacjentów, którzy otrzymywali placebo, nie odnotowano żadnych przypadków.

Ze względu na ryzyko rozwoju złośliwych nowotworów skóry, należy przestrzec pacjentów leczonych ozanimodem przed ekspozycją na promieniowanie słoneczne bez ochrony. Pacjenci ci nie powinni otrzymywać jednoczesnej fototerapii promieniowaniem UV-B lub fotochemioterapii PUVA.

Obrzęk plamki żółtej

Obserwowano obrzęk plamki żółtej z objawami ocznymi lub bez tych objawów u pacjentów otrzymujących ozanimod (patrz punkt 4.8), u których występowały już wcześniej czynniki ryzyka lub choroby współistniejące.

U pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku zapalenia błony naczyniowej oka lub z cukrzycą, bądź wcześniejszą/ współistniejącą chorobą siatkówki występuje zwiększone ryzyko obrzęku plamki żółtej (patrz punkt 4.8). Zaleca się, by przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem pacjenci z cukrzycą, zapaleniem błony naczyniowej oka lub chorobą siatkówki w wywiadzie zostali zbadani okulistycznie, a podczas otrzymywania terapii byli poddawani badaniom kontrolnym.

Pacjentów z objawami ocznymi obrzęku plamki żółtej należy zbadać i w razie potwierdzenia rozpoznania przerwać leczenie ozanimodem. Decyzję o wznowieniu leczenia ozanimodem po ustąpieniu obrzęku należy podjąć po uwzględnieniu potencjalnych korzyści i zagrożeń dla danego pacjenta.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)

PRES charakteryzuje się nagłym wystąpieniem silnego bólu głowy, splątania, napadów drgawek i utraty wzroku. Objawy PRES są zazwyczaj przemijające, ale mogą rozwinąć się w udar niedokrwienno lub krwotok mózgowy. U pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących ozanimodu zgłoszono jeden przypadek zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii u pacjenta z zespołem Guillaina-Barrégo. W razie podejrzenia PRES należy przerwać leczenie ozanimodem.

Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nadciśnienie tętnicze było zgłaszane częściej u pacjentów leczonych ozanimodem, niż u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym leczonych domięśniowo (i.m.) interferonem β -1a lub u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych placebo, oraz pacjentów otrzymujących jednocześnie ozanimod i inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny lub inhibitory zwrotnego wychwyty noradrenaliny (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia ozanimodem należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze krwi.

Działanie na układ oddechowy

Ozanimod należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z ciężką chorobą układu oddechowego, zwłóknieniem płuc i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Nie zaleca się jednoczesnego podawania inhibitorów monoaminooksydazy (ang. *monoamine oxidase*, MAO) lub induktora CYP2C8 (ryfampicyna) z ozanimodem (patrzy punkt 4.5).

Kobiety w wieku rozrodczym

Z powodu ryzyka dla płodu ozanimod jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Przed rozpoczęciem leczenia kobiety w wieku rozrodczym muszą zostać poinformowane o ryzyku dla płodu, uzyskać ujemny wynik testu ciążowego i stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia oraz przez 3 miesiące po jego przerwaniu (patrz punkty 4.3 i 4.6 oraz informacje zawarte w liście kontrolnej dla osób należących do fachowego personelu medycznego).

Nawrót aktywności stwardnienia rozsianego po przerwaniu leczenia ozanimodem

Po przerwaniu stosowania innego modulatora receptorów S1P rzadko zgłaszano przypadki ciężkiego zaostrzenia choroby, w tym efekt z odbicia. W długoterminowym badaniu przedłużonym dotyczącym ozanimodu, po trwałym przerwaniu leczenia ozanimodem nawroty kliniczne odnotowano u 3,3% pacjentów, przy czym u żadnego z nich nie wystąpiło ciężkie zaostrzenie choroby lub znaczny wzrost niepełnosprawności. Pacjentów należy obserwować pod kątem nawrotu aktywności choroby po przerwaniu leczenia ozanimodem i w razie konieczności włączyć odpowiednie leczenie.

Po zaprzestaniu leczenia ozanimodem w przypadku wystąpienia PML zaleca się monitorowanie pacjentów w kierunku rozwoju zespołu zapalnego rekonstrukcji immunologicznej (PML-IRIS) (patrz powyżej „Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa”).

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Zawartość potasu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od potasu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki przeciwnowotworowe, immunomodulujące lub niekortykosteroidowe terapie immunosupresyjne

Nie należy stosować leków przeciwnowotworowych, leków immunomodulujących ani niekortykosteroidowych terapii immunosupresyjnych ze względu na ryzyko wystąpienia addytywnego działania na układ odpornościowy (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Szczepienie

W trakcie leczenia ozanimodem i do 3 miesięcy po jego zakończeniu szczepionki mogą być mniej skuteczne. Zastosowanie żywych atenuowanych szczepionek może nieść za sobą ryzyko zakażeń, i dlatego należy unikać takich szczepień w trakcie leczenia ozanimodem i do 3 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4).

Wpływ inhibitorów monoaminooksydazy (MAO) na ozanimod

Nie badano możliwości interakcji klinicznych z inhibitorami MAO. Niemniej jednocześnie podawanie z inhibitorami monoaminooksydazy B (MAO-B) może zmniejszać ekspozycję na główne aktywne metabolity i prowadzić do słabszej odpowiedzi klinicznej. Nie zaleca się jednocześnie podawania inhibitorów MAO (np. selegiliny, fenelzyny) z ozanimodem (patrz punkt 4.4).

Wpływ induktorów CYP2C8 na ozanimod

Jednoczesne podawanie ryfampicyny (silny induktor CYP3A i P-gp oraz umiarkowanie silny induktor CYP2C8) w dawce 600 mg raz na dobę w stanie stacjonarnym i pojedynczej dawki 0,92 mg ozanimodu zmniejszało ekspozycję (AUC) na główne aktywne metabolity o około 60% poprzez indukcję CYP2C8, co może skutkować zmniejszoną odpowiedzią kliniczną. Nie zaleca się jednocześnie podawania induktorów CYP2C8 (np. ryfampicyny) z ozanimodem (patrz punkt 4.4).

Wpływ ozanimodu na produkty lecznicze zmniejszające częstość akcji serca lub spowalniające przewodnictwo przedsionkowo-komorowe (np. leki beta-adrenolityczne lub blokery kanału wapniowego)

U zdrowych osób leczenie pojedynczą dawką ozanimodu wynoszącą 0,23 mg wraz z długo działającym propranololem w stanie stacjonarnym w dawce 80 mg raz na dobę lub diltiazemem w dawce 240 mg raz na dobę nie prowadziło do dodatkowych istotnych klinicznie zmian częstości akcji serca i odstępu PR w porównaniu z leczeniem samym propranololem lub samym diltiazemem. Należy zachować ostrożność, gdy terapię ozanimodem rozpoczyna się u pacjentów otrzymujących leczenie lekiem beta-adrenolitycznym lub blokerem kanału wapniowego (patrz punkt 4.4). Nie przeprowadzono badań ozanimodu z udziałem pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze stosowane w leczeniu bradykardii ani przyjmujących przeciwartmyczne produkty lecznicze (które były związane z przypadkami *torsade de pointes* u pacjentów z bradykardią).

Wpływ inhibitorów CYP2C8 na ozanimod

Jednoczesne podawanie gemfibrozylu (silnego inhibitora CYP2C8) w dawce 600 mg dwa razy na dobę w stanie stacjonarnym i pojedynczej dawki 0,46 mg ozanimodu zwiększało ekspozycję (AUC) na główne aktywne metabolity o około 47% do 69%. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania ozanimodu z silnymi inhibitorami CYP2C8 (np. gemfibrozylem, kłopidogrelem).

Wpływ inhibitorów białka oporności raka piersi (BCRP) na ozanimod

Jednoczesne podawanie ozanimodu z cyklosporyną, silnym inhibitorem BCRP, nie miało wpływu na ekspozycję na ozanimod ani na jego główne aktywne metabolity (CC112273 i CC1084037).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u kobiet

Produkt leczniczy Zeposia jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.3). Z tego powodu przed rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku rozrodczym należy potwierdzić ujemny wynik testu ciążowego oraz powtarzać go w stosownych odstępach czasu. Należy udzielić im informacji dotyczących ryzyka dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia ozanimodem oraz przez 3 miesiące po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Szczegółowe działania przedstawiono także na Liście kontrolnej dla osób należących do fachowego personelu medycznego. Działania te należy podjąć przed przepisaniem ozanimodu pacjentce i kontynuować je w czasie leczenia.

W przypadku przerwania leczenia ozanimodem ze względu na planowanie ciąży należy rozważyć możliwy nawrót aktywności choroby (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania ozanimodu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, w tym utraty płodów i wady rozwojowe płodu, w szczególności wady rozwojowe naczyń krwionośnych, uogólniony obrzęk (puchlinę) oraz nieprawidłowe umiejscowienie jąder i kręgów (patrz punkt 5.3). Wiadomo, że sfingozyno-1-fosforan bierze udział w tworzeniu się naczyń w okresie embriogenezy (patrz punkt 5.3).

W konsekwencji, produkt leczniczy Zeposia jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Stosowanie produktu leczniczego Zeposia należy przerwać na 3 miesiące przed planowaniem ciąży (patrz punkt 4.4). Jeśli w trakcie leczenia kobieta zajdzie w ciążę, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Zeposia. Należy udzielić jej informacji dotyczących ryzyka wystąpienia szkodliwego działania na płód związanego z leczeniem i wykonać badania ultrasonograficzne.

Karmienie piersią

Ozanimod/metabolity w czasie laktacji przenikają do mleka leczonych zwierząt (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość ciężkich działań niepożądanych ozanimodu/metabolitów u karmionych piersią niemowląt kobiety otrzymujące ozanimod nie powinny karmić piersią.

Płodność

Dane dotyczące płodności u ludzi nie są dostępne. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Zeposia nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: zapalenie nosogardzieli (12,3%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (5%) i zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy (GGT) (5,4%). Rozpoczęcie stosowania ozanimodu może skutkować przemijającą bradykardią, która zwykle ustępuje pod koniec pierwszego tygodnia. Inne ciężkie działania niepożądane obejmują: ciężkie zakażenia oportunistyczne (u pacjentów leczonych ozanimodem zgłaszano PML), obrzęk plamki żółtej (patrz punkt 4.4), nadciśnienie tętnicze i rzadkie przypadki klinicznie istotnego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego najczęstsze działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia były związane ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych (1,1%). W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych prowadzące do przerwania leczenia wystąpiło u 0,4% pacjentów.

Ogólny profil bezpieczeństwa u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego był podobny.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ozanimodem w badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, w tym pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych, według klasyfikacji układów i narządów (ang. *system organ class*, SOC) i częstości występowania dla wszystkich działań niepożądanych. W obrębie każdej klasy układów i narządów oraz grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane uszeregowano od najpoważniejszych do najlżejszych.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

Tabela 2.: Działania niepożądane

Klasyfikacja Układów i Narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie nosogardzieli
	Często	Zapalenie gardła
		Wirusowe zakażenie dróg oddechowych*****
		Zakażenie dróg moczowych*,*****
		Półpasiec*****
		Opryszczka pospolita*****
	Rzadko	Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Limfopenia*****
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość (w tym wysypka i pokrzywka*)
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Obrzęk plamki żółtej**
Zaburzenia serca	Często	Bradykardia*,*****
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze*†,*****
		Hipotonia ortostatyczna

Klasyfikacja Układów i Narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej*****
		Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy*****
		Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi*****
	Rzadko	Uszkodzenie wątroby****
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	Często	Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych płuc***,*****

*Co najmniej jedno z tych działań niepożądanych zgłoszono jako ciężkie.

†Obejmuje nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze pierwotne i podwyższone ciśnienie tętnicze krwi (patrz punkt 4.4).

**U pacjentów z istniejącymi już wcześniej czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

***W tym zmniejszenie parametrów w badaniach czynnościowych płuc, nieprawidłowy wynik spirometrii, zmniejszenie natężonej pojemności życiowej, zmniejszenie pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla, zmniejszenie natężonej objętości wydechowej.

****Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu

***** patrz Opis wybranych działań niepożądanych

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego zwiększenie aktywności AlAT do 5-krotności górnej granicy normy (GGN) lub powyżej wystąpiło u 1,6% pacjentów leczonych ozanimodem w dawce 0,92 mg i 1,3% pacjentów otrzymujących domięśniowo interferon β -1a. Zwiększenie aktywności wynoszące 3-krotność GGN lub powyżej wystąpiło u 5,5% pacjentów przyjmujących ozanimod i 3,1% pacjentów otrzymujących domięśniowo interferon β -1a. Mediana czasu do zwiększenia aktywności do 3-krotności GGN wynosiła 6 miesięcy. Większość (79%) pacjentów kontynuowała leczenie ozanimodem, przy czym omawiane wartości powróciły do poziomu < 3-krotności GGN w ciągu około 2–4 tygodni. Leczenie ozanimodem przerywano, gdy potwierdzono zwiększenie aktywności powyżej 5-krotności GGN. Ogółem częstość przerywania leczenia z powodu zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych wynosiła 1,1% u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, przyjmujących ozanimod w dawce 0,92 mg i 0,8% u pacjentów otrzymujących domięśniowo interferon β -1a.

W badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w okresie indukcji, zwiększenie aktywności AlAT do 5-krotności GGN lub powyżej wystąpiło u 0,9% pacjentów leczonych ozanimodem w dawce 0,92 mg i u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo. W okresie podtrzymującym zwiększenie aktywności AlAT stwierdzono u, odpowiednio, 0,9% i 0% pacjentów. W okresie indukcji zwiększenie aktywności AlAT do 3-krotności GGN lub powyżej wystąpiło u 2,6% pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczonych ozanimodem w dawce 0,92 mg i u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo; w okresie podtrzymującym zwiększenie aktywności wystąpiło u, odpowiednio, 2,3% i 0% pacjentów. W kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego większość (96%) pacjentów z aktywnością AlAT powyżej 3-krotności GGN kontynuowała leczenie ozanimodem, przy czym omawiane wartości powróciły do poziomu < 3-krotności GGN w ciągu około 2–4 tygodni.

Ogółem, w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, przerwano leczenie z powodu zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych u 0,4% pacjentów leczonych ozanimodem w dawce 0,92 mg i 0% pacjentów otrzymujących placebo.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Bradyarytmia

Po dawce początkowej ozanimodu 0,23 mg, największe średnie zmniejszenie częstości akcji serca w pozycji siedzącej/leżącej w stosunku do punktu wyjściowego wystąpiło w 5. godzinie w dniu 1. (zmniejszenie o 1,2 uderzenia na minutę w badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego i 0,7 uderzenia na minutę w badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego), przy czym wartość ta powróciła do poziomu zbliżonego do wartości z punktu wyjściowego w 6. godzinie. Wraz z dalszym zwiększaniem dawki nie występowało klinicznie istotne zmniejszenie częstości akcji serca.

W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego, bradykardię w dniu rozpoczęcia leczenia (dzień 1.), zgłaszano u 0,5% pacjentów leczonych ozanimodem, w porównaniu z 0% pacjentów leczonych podawanym domięśniowo interferonem β -1a. Po dniu 1. częstość występowania bradykardii wynosiła 0,8% u pacjentów przyjmujących ozanimod w porównaniu z 0,7% u pacjentów otrzymujących domięśniowo interferon β -1a (patrz punkt 5.1). U pacjentów, u których wystąpiła bradykardia, na ogół nie pojawiały się objawy. Nie obserwowano częstości akcji serca poniżej 40 uderzeń na minutę.

W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego zgłaszano blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia u 0,6% (5/882) pacjentów leczonych ozanimodem w porównaniu z 0,2% (2/885) leczonych domięśniowo interferonem β -1a. Spośród przypadków w grupie leczonej ozanimodem 0,2% zgłaszano w dniu 1., a 0,3% zgłaszano po dniu 1.

W badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w okresie indukcji, bradykardię zgłoszono w dniu rozpoczęcia leczenia (dzień 1.) u 0,2% pacjentów leczonych ozanimodem i 0% pacjentów otrzymujących placebo. Po 1. dobie bradykardię odnotowano u 0,2% pacjentów leczonych ozanimodem. W okresie podtrzymującym nie zgłoszono bradykardii.

Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi

W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego u pacjentów leczonych ozanimodem obserwowano średnie zwiększenie ciśnienia skurczowego o około 1–2 mmHg większe niż w grupie pacjentów otrzymujących domięśniowo interferon β -1a, a ciśnienia rozkurczowego o około 1 mmHg większe niż w grupie pacjentów otrzymujących domięśniowo interferon β -1a. Zwiększenie ciśnienia skurczowego po raz pierwszy odnotowywano po około 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia i utrzymywało się ono na stałym poziomie w trakcie dalszego leczenia.

Zgłaszano zdarzenia związane z nadciśnieniem tętniczym (nadciśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze pierwotne i podwyższone ciśnienie tętnicze krwi) jako działania niepożądane u 4,5% pacjentów leczonych ozanimodem w dawce 0,92 mg i u 2,3% pacjentów otrzymujących domięśniowo interferon β -1a.

W badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w okresie indukcji, u pacjentów leczonych ozanimodem obserwowano średnie zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego o 1,4 mmHg w porównaniu z placebo (odpowiednio: 3,7 i 2,3 mmHg) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 1,7 mmHg w porównaniu z placebo (odpowiednio: 2,3 i 0,6 mmHg). W okresie leczenia podtrzymującego u pacjentów leczonych ozanimodem obserwowano średnie zwiększenie skurczowego ciśnienia tętniczego o 3,6 mmHg w porównaniu z placebo (odpowiednio: 5,1 i 1,5 mmHg) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 1,4 mmHg w porównaniu z placebo (odpowiednio: 2,2 i 0,8 mmHg).

Nadciśnienie tętnicze zgłoszono jako działanie niepożądane u 1,2% pacjentów leczonych ozanimodem w dawce 0,92 mg oraz u 0% pacjentów leczonych placebo w okresie indukcji. W okresie leczenia podtrzymującego nadciśnienie tętnicze zgłoszono u 2,2% pacjentów w każdej z grup leczenia. Przełom nadciśnieniowy wystąpił u dwóch pacjentów otrzymujących ozanimod, u których ustąpił on bez przerywania leczenia, i u jednego pacjenta otrzymującego placebo.

Zmniejszenie liczby limfocytów we krwi

W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego u 3,3% pacjentów, a w kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u 3%

pacjentów, liczba limfocytów wynosiła mniej niż $0,2 \times 10^9/l$, przy czym wartości te na ogół ulegały zwiększeniu do ponad $0,2 \times 10^9/l$ w trakcie kontynuowania leczenia ozanimodem.

Zakażenia

W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego ogólna częstość występowania zakażeń (35%) u pacjentów przyjmujących ozanimod w dawce 0,92 mg była podobna do częstości występowania u pacjentów otrzymujących domięśniowo interferon β -1a. W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego ogólna częstość występowania ciężkich zakażeń u pacjentów przyjmujących ozanimod (1%), jak i u pacjentów otrzymujących domięśniowo interferon β -1a (0,8%) była podobna.

W badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w okresie indukcji, ogólny wskaźnik zakażeń i wskaźnik ciężkich zakażeń u pacjentów leczonych ozanimodem lub placebo był podobny (odpowiednio 9,9% vs 10,7% i 0,8% vs 0,4%). W okresie podtrzymującym ogólny wskaźnik zakażeń u pacjentów leczonych ozanimodem był większy niż u pacjentów otrzymujących placebo (23% vs 12%), a odsetek ciężkich zakażeń był podobny (0,9% vs 1,8%).

Ozanimod zwiększał ryzyko zakażeń wirusem opryszczki, zakażeń górnych dróg oddechowych i dróg moczowych.

Zakażenia wirusem opryszczki

W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego półpasiec zgłaszano jako działanie niepożądane u 0,6% pacjentów leczonych ozanimodem w dawce 0,92 mg i 0,2% pacjentów otrzymujących domięśniowo interferon β -1a.

W badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego półpasiec wystąpił w okresie indukcji u 0,4% pacjentów, którzy otrzymywali 0,92 mg ozanimodu i u 0% pacjentów, którzy otrzymywali placebo. W okresie leczenia podtrzymującego półpasiec wystąpił u 2,2% pacjentów, którzy otrzymywali 0,92 mg ozanimodu oraz u 0,4% pacjentów, którzy otrzymywali placebo. Żaden z przypadków nie miał charakteru ciężkiego ani rozsianego.

Układ oddechowy

Podczas leczenia ozanimodem obserwowano niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) i natężonej pojemności życiowej (FVC). W badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego w 3. i 12. miesiącu leczenia mediana zmiany FEV1 (FVC) w stosunku do punktu wyjściowego w grupie otrzymującej ozanimod w dawce 0,92 mg wynosiła odpowiednio -0,07 l i -0,1 l (-0,05 l i -0,065 l), przy czym mniejsze zmiany w stosunku do punktu wyjściowego występowały w grupie pacjentów otrzymujących domięśniowo interferon β -1a (FEV1: -0,01 l i -0,04 l, FVC: 0,00 l i -0,02 l).

Podobnie jak w badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego, w badaniach klinicznych dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w okresie indukcji, zaobserwowano niewielkie średnie zmniejszenie wartości wyników badań czynnościowych płuc (FEV1 i FVC) po podaniu ozanimodu w porównaniu do placebo. W przypadku długotrwałego leczenia ozanimodem, w okresie podtrzymującym, nie zaobserwowano dalszego zmniejszania się parametrów, a niewielkie zmiany w badaniach czynnościowych płuc były przemijające u pacjentów ponownie zrandomizowanych do grupy placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Pacjentów, którzy przedawkowali ozanimod, należy monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych bradykardii; obserwacja ta może obejmować całonocne monitorowanie. Wymagany jest regularny pomiar częstości akcji serca i ciśnienia tętniczego krwi oraz należy wykonać badania EKG (patrz punkty 4.4 i 5.1). Zmniejszenie częstości akcji serca wywołane ozanimodem można odwrócić, podając pozajelitowo atropinę lub izoprenalinę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, modulatory receptorów sfingozyno-1-fosforanu (S1P), kod ATC: L04AE02

Mechanizm działania

Ozanimod jest silnie działającym modulatorem receptora fosforanu sfingozyny 1 (ang. *sphingosine 1-phosphate*, S1P), który z wysokim powinowactwem wiąże się z receptorami 1 i 5 fosforanu sfingozyny 1. Ozanimod wykazuje minimalne działanie lub nie wykazuje żadnego działania na S1P₂, S1P₃, ani S1P₄. W warunkach *in vitro* ozanimod i jego główne aktywne metabolity wykazywały podobną aktywność i wybiórczość w stosunku do S1P₁ i S1P₅. Mechanizm, poprzez który ozanimod wywiera działanie lecznicze u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, nie jest znany, ale może wiązać się z hamowaniem migracji limfocytów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i do jelita.

Wywołane przez ozanimod zmniejszenie liczby limfocytów w krążeniu obwodowym w zróżnicowanym stopniu dotyczy różnych subpopulacji leukocytów, z większą redukcją liczby komórek zaangażowanych w adaptacyjną odpowiedź immunologiczną. Ozanimod ma minimalny wpływ na komórki zaangażowane we wrodzoną odpowiedź immunologiczną, przyczyniające się do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego.

U ludzi ozanimod jest w znacznym stopniu metabolizowany do licznych krążących aktywnych metabolitów, w tym dwóch głównych metabolitów (patrz punkt 5.2). U ludzi około 94% całkowitej ekspozycji na substancje czynne krążące w organizmie stanowi ozanimod (6%) oraz dwa główne metabolity CC112273 (73%) i CC1084037 (15%) (patrz punkt 5.2).

Działanie farmakodynamiczne

Zmniejszenie liczby limfocytów w krwi obwodowej

W badaniach klinicznych kontrolowanych substancją czynną dotyczących stwardnienia rozsianego i badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, średnia liczba limfocytów zmniejszała się w ciągu 3 miesięcy do około 45% w stosunku do wartości wyjściowej (przybliżona średnia liczba limfocytów we krwi $0,8 \times 10^9/l$) i utrzymywała się na stabilnym poziomie w trakcie leczenia ozanimodem. Po przerwaniu stosowania ozanimodu w dawce 0,92 mg mediana czasu do powrotu liczby limfocytów we krwi obwodowej do wartości z prawidłowego zakresu wynosiła około 30 dni, przy czym u około 80% do 90% pacjentów powróciła do wartości prawidłowych w ciągu 3 miesięcy (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Zmniejszenie ilości kalprotektyny w kale (ang. faecal calprotectin, FCP)

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczenie ozanimodem prowadziło do zmniejszenia wartości markera stanu zapalnego, kalprotektyny w kale w okresie indukcji, co następnie utrzymywało się przez cały okres podtrzymujący.

Częstość akcji i rytm serca

Ozanimod może powodować przejściowe zmniejszenie częstości akcji serca w momencie rozpoczęcia podawania (patrz punkty 4.4 i 4.8). Mechanizm tego ujemnego efektu chronotropowego jest związany z aktywacją wewnętrznie rektyfikowanych kanałów potasowych sprzężonych z białkiem G (ang. *G-protein-coupled inwardly rectifying potassium*, GIRK) na drodze stymulacji receptorów S1P₁ przez ozanimod i jego aktywne metabolity, co prowadzi do hiperpolaryzacji i zmniejszonej pobudliwości komórek, przy czym maksymalne działanie na częstość akcji serca obserwuje się w ciągu 5 godzin po podaniu dawki. Ze względu na funkcjonalny antagonizm względem receptorów S1P₁ schemat zwiększania dawki ozanimodu z 0,23 mg do 0,46 mg, a następnie do 0,92 mg prowadzi do sukcesywnej desensytyzacji kanałów GIRK, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej. Po okresie zwiększania dawki, w trakcie dalszego podawania ozanimodu, częstość akcji serca powraca do wartości wyjściowych.

Możliwość wydłużenia odstępu QT

W przekrojowym, randomizowanym, kontrolowanym pozytywnie i kontrolowanym placebo badaniu klinicznym służącym analizie QT z zastosowaniem 14-dniowego schematu zwiększania dawki obejmującego podawanie 0,23 mg na dobę przez 4 dni, 0,46 mg na dobę przez 3 dni, 0,92 mg na dobę przez 3 dni oraz 1,84 mg na dobę przez 4 dni u zdrowych ochotników nie ujawniono dowodów na wydłużenie odcinka QTc, jak wykazano za pomocą górnej granicy jednostronnego 95-proc. przedziału ufności (ang. *confidence interval*, CI) wynoszącej poniżej 10 ms. Analiza QTc/ stężenie dla ozanimodu i głównych aktywnych metabolitów CC112273 i CC1084037, z zastosowaniem danych z innego badania fazy I, wykazała górną granicę 95% przedziału ufności dla modelowego QTc (skorygowanego względem placebo i punktu wyjściowego) poniżej 10 ms przy maksymalnym stężeniu uzyskanym dla dawek ozanimodu $\geq 0,92$ mg raz na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Stwardnienie rozsiane

Ozanimod był oceniany w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych fazy III prowadzonych metodą podwójnie ślepej i podwójnie pozorowanej próby, w grupach równoległych, kontrolowanych substancją czynną o podobnym schemacie badania i punktach końcowych, u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego. Badanie 1 – SUNBEAM było 1-letnim badaniem, w którym pacjenci kontynuowali przypisane leczenie po upływie 12. miesiąca do czasu, gdy ostatni włączony pacjent ukończył badanie. Badanie 2 – RADIANCE było badaniem 2-letnim.

Dawka ozanimodu wynosiła 0,92 mg i 0,46 mg i była podawana doustnie raz na dobę, przy czym dawkę początkową 0,23 mg podawano w dniach 1.–4., następnie zwiększano ją do 0,46 mg w dniach 5.–7., po czym podawano przypisaną dawkę w dniu 8. i w kolejnych dniach. Dawka interferonu β -1a, tj. czynnej substancji porównawczej, wynosiła 30 μ g i była podawana domięśniowo raz na tydzień.

Do obydwu badań włączono pacjentów z aktywną chorobą, definiowaną jako wystąpienie co najmniej jednego rzutu w poprzednim roku lub jednego rzutu w ciągu ostatnich dwóch lat z potwierdzeniem co najmniej jednej zmiany ulegającej wzmocnieniu po podaniu gadolinu, którzy w Rozszerzonej Skali Nieprawności (ang. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) uzyskali wynik od 0 do 5 punktów.

Ocenę neurologiczną przeprowadzano w punkcie wyjściowym, co 3 miesiące oraz w momencie podejrzenia rzutu choroby. Badanie MRI przeprowadzano w punkcie wyjściowym (Badanie 1 i 2), po 6 miesiącach (SUNBEAM), po roku (Badanie 1 i 2) i po 2 latach (RADIANCE).

Pierwszorzędowym punktem końcowym obydwu badań SUNBEAM i RADIANCE był roczny wskaźnik rzutów (ang. *annualised relapse rate*, ARR) w okresie leczenia (minimum 12 miesięcy) w przypadku badania SUNBEAM i 24 miesiące w przypadku badania RADIANCE. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: 1) liczbę nowych lub powiększających się hiperintensywnych zmian w badaniu MRI w obrazach T2-zależnych w 12. i 24. miesiącu; 2) liczbę zmian w badaniu MRI ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach T1-zależnych w 12. i 24. miesiącu oraz 3) czas do potwierdzenia progresji nieprawności zdefiniowanej jako co najmniej

1-punktowy wzrost punktacji w stosunku do punktu wyjściowego w skali EDSS utrzymujący się przez 12 tygodni. Potwierdzonej progresję niesprawności oceniano prospektywnie w analizie zbiorczej Badania 1 i Badania 2.

W badaniu SUNBEAM 1346 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej ozanimod 0,92 mg (n = 447), ozanimod 0,46 mg (n = 451) lub domięśniowo interferon β -1a (n = 448); badanie ukończyło 94% pacjentów leczonych ozanimodem 0,92 mg, 94% pacjentów leczonych ozanimodem 0,46 mg oraz 92% pacjentów leczonych podawanym domięśniowo interferonem β -1a. W badaniu RADIANCE 1313 pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej ozanimod 0,92 mg (n = 433), ozanimod 0,46 mg (n = 439) lub domięśniowo interferon β -1a (n = 441); badanie ukończyło 90% pacjentów leczonych ozanimodem 0,92 mg, 85% pacjentów leczonych ozanimodem 0,46 mg oraz 85% pacjentów leczonych podawanym domięśniowo interferonem β -1a. Średnia wieku pacjentów włączonych do tych 2 badań wynosiła 35,5 roku (zakres 18–55), 67% z nich było płci żeńskiej, średni czas od wystąpienia objawów stwardnienia rozsianego wynosił 6,7 roku. Mediana wyniku w skali EDSS w punkcie wyjściowym wynosiła 2,5; około jedna trzecia pacjentów była leczona lekiem modyfikującym przebieg choroby (ang. *disease-modifying therapy*, DMT), głównie interferonem lub octanem glatirameru. W punkcie wyjściowym średnia liczba rzutów w poprzednim roku wynosiła 1,3, a u 45% pacjentów występowała jedna lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach T1-zależnych (średnia 1,7).

Wyniki badań SUNBEAM i RADIANCE przedstawiono w Tabeli 3. Skuteczność wykazano dla 0,92 mg ozanimodu z zależnością „dawka-efekt” zaobserwowaną dla punktów końcowych badania przedstawionych w Tabeli 3. W przypadku dawki 0,46 mg skuteczność wykazano z mniejszą pewnością, gdyż nie stwierdzono istotnego wpływu tej dawki w pierwszorzędnym punkcie końcowym badania RADIANCE wobec preferowanej strategii ujemnego modelu dwumianowego.

Tabela 3.: Kluczowe punkty końcowe kliniczne i dotyczące MRI u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego z Badania 1 – SUNBEAM i Badania 2 – RADIANCE

Punkty końcowe	SUNBEAM (≥ 1 rok)*		RADIANCE (2 lata)	
	Ozanimod 0,92 mg (n = 447) %	Podawany domięśniowo interferon β -1a w dawce 30 μ g (n = 448) %	Ozanimod 0,92 mg (n = 433) %	Podawany domięśniowo interferon β -1a w dawce 30 μ g (n = 441) %
Kliniczne punkty końcowe				
Roczny wskaźnik rzutów (pierwszorzędowy punkt końcowy)	0,181	0,350	0,172	0,276
Względne zmniejszenie	48% (p < 0,0001)		38% (p < 0,0001)	
Odsetek pacjentów wolnych od rzutów**	78% (p = 0,0002) ¹	66%	76% (p = 0,0012) ¹	64%
Odsetek pacjentów z 3-miesięczną potwierdzoną progresją niesprawności ^{†2} Współczynnik ryzyka (95% CI)	7,6% pacjentów otrzymujących ozanimod vs 7,8% pacjentów otrzymujących domięśniowo interferon β -1a 0,95 (0,679; 1,330)			
Odsetek pacjentów z 6-miesięczną potwierdzoną progresją niesprawności ^{†2#} Współczynnik ryzyka (95% CI)	5,8% pacjentów otrzymujących ozanimod vs 4,0% pacjentów otrzymujących domięśniowo interferon β -1a 1,413 (0,922; 2,165)			

Punkty końcowe	SUNBEAM (≥ 1 rok)*		RADIANCE (2 lata)	
	Ozanimod 0,92 mg (n = 447) %	Podawany domięśniowo interferon β-1a w dawce 30 µg (n = 448) %	Ozanimod 0,92 mg (n = 433) %	Podawany domięśniowo interferon β-1a w dawce 30 µg (n = 441) %
Punkty końcowe dotyczące MRI				
Średnia liczba nowych lub powiększających się zmian hiperintensywnych w obrazach T2-zależnych na badanie MRI ³ Względne zmniejszenie	1,465	2,836	1,835	3,183
	48% (p < 0,0001)		42% (p < 0,0001)	
Średnia liczba zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w obrazach T1-zależnych ⁴ Względne zmniejszenie	0,160	0,433	0,176	0,373
	63% (p < 0,0001)		53% (p = 0,0006)	

*Średni czas trwania wynosił 13,6 miesiąca.

** Nominalna wartość p dla punktów końcowych nie została uwzględniona w testach hierarchicznych ani skorygowana względem porównań wielokrotnych.

[†]Progresja niesprawności zdefiniowana jako 1-punktowy wzrost punktacji w skali EDSS potwierdzony 3 miesiące lub 6 miesięcy później

[#]W analizie *post hoc* 6-miesięcznej CDP (ang. *confirmed disability progression*, CDP) z uwzględnieniem danych z otwartego badania przedłużonego (Badanie 3) ustalono wartość HR (95% CI) równą 1,040 (0,730–1,482).

¹ Test log-rank

² Prospektywna zbiorcza analiza Badania 1 i 2

³ W ciągu 12 miesięcy w przypadku Badania 1 i w ciągu 24 miesięcy w przypadku Badania 2

⁴ Po 12 miesiącach w przypadku Badania 1 i po 24 miesiącach w przypadku Badania 2

W badaniach SUNBEAM i RADIANCE leczenie ozanimodem w dawce 0,92 mg prowadziło do zmniejszenia średniej procentowej zmiany znormalizowanej objętości mózgu w stosunku do punktu wyjściowego w porównaniu z leczeniem podawanym domięśniowo interferonem beta-1a (odpowiednio -0,41% w porównaniu z -0,61% oraz -0,71% w porównaniu z -0,94%, nominalna wartość p < 0,0001 dla obu badań).

Do badań włączano pacjentów nieotrzymujących w przeszłości DMT oraz wcześniej leczonych pacjentów z aktywną chorobą określoną na podstawie cech klinicznych lub stwierdzonych w badaniach obrazowych. Analizy *post hoc* populacji pacjentów o różnych wyjściowych poziomach aktywności choroby, w tym z chorobą aktywną i wysoce aktywną, wykazały, że skuteczność ozanimodu w zakresie punktów końcowych dotyczących miar klinicznych i wyników badań obrazowych była zgodna z obserwowaną w populacji ogólnej.

Dane długoterminowe

Pacjenci z remisyjno-rzutową postacią stwardnienia rozsianego, którzy ukończyli badania SUNBEAM, RADIANCE, badanie przedłużone fazy II lub badanie PK/PD fazy I, mogli zostać włączeni do otwartego badania przedłużonego (Badanie 3 – DAYBREAK) i otrzymywać ozanimod w dawce 0,92 mg raz na dobę w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ozanimodu. Łącznie w ramach badania DAYBREAK 2494 uczestników było leczonych ozanimodem w dawce 0,92 mg raz na dobę (736 pacjentów przestawiono z podawanego domięśniowo interferonu beta-1a w dawce 30 µg raz na tydzień, 877 pacjentów przestawiono z ozanimodu w dawce 0,46 mg raz na dobę, a 881 pacjentów kontynuowało leczenie ozanimodem w dawce 0,92 mg raz na dobę) z medianą czasu trwania leczenia wynoszącą od 68 miesięcy do maksymalnie 81 miesięcy. Skorygowany roczny wskaźnik rzutów u wszystkich uczestników w okresie leczenia wynosił 0,098 (95% CI: 0,082; 0,117), a 69,1% uczestników pozostało wolnych od rzutów. U uczestników, którzy kontynuowali leczenie ozanimodem w dawce 0,92 mg do badania DAYBREAK, ARR wynosił 0,090 (95% CI: 0,073; 0,111). Łącznie u 379 uczestników (15,2%) wystąpiła 6-miesięczna potwierdzona progresja niepełnosprawności w trakcie badania.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ozanimodu oceniano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych [TRUENORTH-I (okres indukcyjny) i TRUENORTH-M (okres podtrzymujący)], z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby u dorosłych pacjentów w wieku poniżej 75 lat z umiarkowaną do ciężkiej czynną postacią wrzodzącego zapalenia jelita grubego. W badaniu TRUENORTH-I pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej ozanimod w dawce 0,92 mg lub grupy placebo. W trakcie leczenia trwającego łącznie 52 tygodnie, po 10-tygodniowym okresie indukcyjnym (TRUENORTH-I) następował 42-tygodniowy, randomizowany okres podtrzymujący z odstawieniem (TRUENORTH-M). W leczeniu wrzodzącego zapalenia jelita grubego ozanimod podawano w monoterapii (tj. bez jednoczesnego stosowania leków biologicznych i niekortykosteroidowych leków immunosupresyjnych). Dostępne dane na temat pacjentów w wieku ≥ 65 lat z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego są ograniczone.

Do badania włączano pacjentów z czynnym wrzodzącym zapaleniem jelita grubego, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zdefiniowanym w punkcie wyjściowym badania (tydzień 0.) jako wynik w skali Mayo od 6 do 12, z wynikiem w podskali endoskopowej Mayo ≥ 2 .

TRUENORTH-I (badanie indukcyjne)

W badaniu TRUENORTH-I pacjentów zrandomizowano albo do grupy otrzymującej ozanimod w dawce 0,92 mg podawany doustnie raz na dobę ($n = 429$) albo do grupy placebo ($n = 216$), rozpoczynając od dostosowywania dawki (patrz punkt 4.2). Pacjenci otrzymywali jednocześnie aminosalicylany (np. 71% otrzymywało mesalazynę a 13% sulfasalazynę) i (lub) doustnie kortykosteroidy (33%) w stałej dawce przed okresem indukcyjnym i w jego trakcie.

U 30% pacjentów wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja blokerów czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumour necrosis factor*, TNF). Spośród tych pacjentów leczonych wcześniej lekami biologicznymi, 63% otrzymywało co najmniej dwa lub więcej leków biologicznych, w tym blokery TNF; u 36% nie wystąpiła odpowiedź na co najmniej jeden bloker TNF; 65% utraciło odpowiedź na bloker TNF; 47% otrzymało bloker receptora integryny (np. wedolizumab). U 41% pacjentów nie wystąpiła odpowiedź i (lub) wystąpiła nietolerancja immunomodulatorów. Wyjściowo mediana wyniku w skali Mayo wynosiła 9, przy czym u 65% pacjentów była mniejsza lub równa 9, a u 35% była większa niż 9.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była remisja kliniczna w 10. tygodniu, a głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi w 10. tygodniu były: odpowiedź kliniczna, poprawa endoskopowa i wygojenie błony śluzowej.

Jak przedstawiono w Tabeli 4., znacznie większy odsetek pacjentów leczonych ozanimodem osiągnął remisję kliniczną, odpowiedź kliniczną, poprawę endoskopową i wygojenie błony śluzowej w tygodniu 10. w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo.

Tabela 4.: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe skuteczności w okresie indukcyjnym TRUENORTH-I (w tygodniu 10.)

	Ozanimod 0,92 mg (N = 429)		Placebo (N = 216)		Różnica w leczeniu % ^a (95% CI)
	n	%	n	%	
Remisja kliniczna^b	79	18%	13	6%	12% (7,5; 17,2)^f
Bez uprzedniej ekspozycji na blokery TNF	66/299	22%	10/151	7%	
Z uprzednią ekspozycją na blokery TNF	13/130	10%	3/65	5%	

	Ozanimod 0,92 mg (N = 429)		Placebo (N = 216)		Różnica w leczeniu % ^a (95% CI)
	n	%	n	%	
Odpowiedź kliniczna^c	205	48%	56	26%	22% (14,4; 29,3)^f
Bez uprzedniej ekspozycji na blokery TNF	157/299	53%	44/151	29%	
Z uprzednią ekspozycją na blokery TNF	48/130	37%	12/65	19%	
Poprawa endoskopowa^d	117	27%	25	12%	16% (9,7; 21,7)^f
Bez uprzedniej ekspozycji na blokery TNF	97/299	32%	18/151	12%	
Z uprzednią ekspozycją na blokery TNF	20/130	15%	7/65	11%	
Wygojenie błony śluzowej^e	54	13%	8	4%	9% (4,9; 12,9)^g
Bez uprzedniej ekspozycji na blokery TNF	47/299	16%	6/151	4%	
Z uprzednią ekspozycją na blokery TNF	7/130	5%	2/65	3%	

CI = przedział ufności; TNF = czynnik martwicy nowotworów.

^a Różnica w leczeniu (skorygowana o stratyfikację według wcześniejszej ekspozycji na blokery TNF i stosowania kortykosteroidów w punkcie wyjściowym badania).

^b Remisja kliniczna zdefiniowana jako: ocena w podskali krwawienia z odbytu = 0 i ocena w podskali częstości wypróżnień ≤ 1 (i zmniejszenie wyjściowej oceny w podskali częstości wypróżnień o ≥ 1 punkt) oraz ocena w podskali endoskopowej ≤ 1 bez kruchości śluzówki.

^c Odpowiedź kliniczna zdefiniowana jako zmniejszenie wyniku w 9-punktowej skali Mayo o ≥ 2 punkty i ≥ 35% w stosunku do wartości wyjściowej z jednoczesnym zmniejszeniem wyniku wyjściowego w podskali krwawienia z odbytu o ≥ 1 punkt lub wyniku bezwzględnego krwawienia z odbytu o ≤ 1 punkt.

^d Poprawa endoskopowa zdefiniowana jako ocena endoskopowa w skali Mayo ≤ 1 bez kruchości śluzówki.

^e Wygojenie błony śluzowej zdefiniowane jako wynik endoskopowy w skali Mayo o ≤ 1 punkt bez kruchości z remisją histologiczną (zdefiniowaną jako wynik w skali Geboesa < 2,0 wskazujący brak neutrofili w kryptach nabłonka lub błaszcze właściwej, brak wzrostu liczby eozynofili, brak zniszczenia krypt i brak nadżerek, owrzodzeń lub tkanki ziarninowej).

^f p < 0,0001.

^g p < 0,001.

Podskala krwawienia z odbytu i podskala częstości wypróżnień

Zmniejszenie oceny w podskali krwawienia z odbytu i podskali częstości wypróżnień zaobserwowano już w 2. tygodniu (tj. 1 tydzień po zakończeniu wymaganego 7-dniowego okresu dostosowania dawki) u pacjentów leczonych ozanimodem. U liczbowo istotnie większego odsetka pacjentów uzyskano remisję objawową, zdefiniowaną jako ocena w podskali krwawienia z odbytu = 0 i ocena w podskali częstości wypróżnień ≤ 1, a także zmniejszenie wyjściowej oceny o ≥ 1 punkt, w przypadku stosowania ozanimodu w dawce 0,92 mg w porównaniu z placebo w tygodniu 5. (odpowiednio: 27% i 15%) oraz tygodniu 10. okresu indukcji (odpowiednio: 37,5% i 18,5%).

U pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie wyniku w podskali częstości wypróżnień i (lub) podskali krwawienia z odbytu o co najmniej 1 punkt w stosunku do punktu wyjściowego, lecz którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej ani remisji klinicznej w 10. tygodniu badania TRUENORTH-I, stwierdzono zwiększony odsetek remisji objawowej po dodatkowych 5 tygodniach leczenia ozanimodem – 21% (26/126). U tych pacjentów obserwowano dalszy wzrost odsetka remisji objawowej w trakcie dodatkowych 46 tygodni leczenia – 50% (41/82).

TRUENORTH-M (badanie dotyczące leczenia podtrzymującego)

Warunkiem zakwalifikowania się pacjenta do randomizacji do badania dotyczącego leczenia podtrzymującego (TRUENORTH-M) było przyjmowanie ozanimodu w dawce 0,92 mg i uzyskanie odpowiedzi klinicznej w 10. tygodniu okresu indukcji. Pacjentów rekrutowano albo z grupy biorącej udział w badaniu TRUENORTH-I, albo z grupy, która otrzymywała ozanimod w dawce 0,92 mg w ramach otwartej próby. Pacjenci zostali ponownie zrandomizowani metodą podwójnie ślepej próby

(1:1) do dwóch grup: otrzymujących przez 42 tygodnie ozanimod w dawce 0,92 mg (n = 230) lub placebo (n = 227). Całkowity czas trwania badania wyniósł 52 tygodnie, co obejmowało okres indukcyjny i okres podtrzymujący. Oceny skuteczności dokonano w 52. tygodniu. Dawka jednocześnie stosowanych aminosalicylanów musiała pozostać stała do 52. tygodnia. Pacjenci przyjmujący jednocześnie kortykosteroidy musieli zmniejszyć ich dawkę po rozpoczęciu okresu leczenia podtrzymującego.

W momencie włączenia do badania 35% pacjentów było w remisji klinicznej, 29% pacjentów stosowało kortykosteroidy, a 31% pacjentów było już wcześniej leczonych blokerami TNF.

Jak pokazano w Tabeli 5., pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z remisją kliniczną w 52. tygodniu. Głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi w tygodniu 52. były: odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną, poprawa endoskopowa, utrzymanie się remisji klinicznej w tygodniu 52. w podgrupie pacjentów z remisją w tygodniu 10., remisja kliniczna bez kortykosteroidów, wygojenie błony śluzowej i trwała remisja kliniczna.

Tabela 5.: Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli punkty końcowe skuteczności w okresie leczenia podtrzymującego TRUENORTH-M (w tygodniu 52.)

	Ozanimod 0,92 mg (N = 230)		Placebo (N = 227)		Różnica w leczeniu % ^a (95% CI)
	n	%	n	%	
Remisja kliniczna^b	85	37%	42	19%	19% (10,8; 26,4)ⁱ
Bez uprzedniej ekspozycji na blokery TNF	63/154	41%	35/158	22%	
Z uprzednią ekspozycją na blokery TNF	22/76	29%	7/69	10%	
Odpowiedź kliniczna^c	138	60%	93	41%	19% (10,4; 28,0)ⁱ
Bez uprzedniej ekspozycji na blokery TNF	96/154	62%	76/158	48%	
Z uprzednią ekspozycją na blokery TNF	42/76	55%	17/69	25%	
Poprawa endoskopowa^d	105	46%	60	26%	19% (11,0; 27,7)^j
Bez uprzedniej ekspozycji na blokery TNF	77/154	50%	48/158	30%	
Z uprzednią ekspozycją na blokery TNF	28/76	37%	12/69	17%	
Utrzymanie remisji klinicznej w 52. tygodniu w podgrupie pacjentów z remisją w 10. tygodniu^e	41/79	52%	22/75	29%	24% (9,1; 38,6)^k
Bez uprzedniej ekspozycji na blokery TNF	37/64	58%	19/58	33%	
Z uprzednią ekspozycją na blokery TNF	4/15	27%	3/17	18%	
Remisja bez kortykosteroidów^f	73	32%	38	17%	15% (7,8; 22,6)^j
Bez uprzedniej ekspozycji na blokery TNF	55/154	36%	31/158	20%	
Z uprzednią ekspozycją na blokery TNF	18/76	24%	7/69	10%	
Wygojenie błony śluzowej^g	68	30%	32	14%	16% (8,2; 22,9)^j
Bez uprzedniej ekspozycji na blokery TNF	51/154	33%	28/158	18%	
Z uprzednią ekspozycją na blokery TNF	17/76	22%	4/69	6%	
Trwała remisja kliniczna^h	41	18%	22	10%	8% (2,8; 13,6)^l
Bez uprzedniej ekspozycji na blokery TNF	37/154	24%	19/158	12%	
Z uprzednią ekspozycją na blokery TNF	4/76	5%	3/69	4%	

CI = przedział ufności; TNF = czynnik martwicy nowotworów.

^a Różnica w leczeniu (skorygowana o stratyfikację według remisji klinicznej i jednoczesnego stosowania kortykosteroidów w 10. tygodniu).

^b Remisja kliniczna zdefiniowana jako: ocena w podskali krwawienia z odbytu = 0 i ocena w podskali częstości wypróżnień ≤ 1 (i zmniejszenie wyjściowej oceny w podskali częstości wypróżnień ≥ 1 punkt) oraz ocena w podskali endoskopowej ≤ 1 bez kruchości śluzówki.

^c Odpowiedź kliniczna zdefiniowana jako: zmniejszenie wyniku w 9-punktowej skali Mayo ≥ 2 punkty i $\geq 35\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, z jednoczesnym zmniejszeniem wyniku wyjściowego w podskali krwawienia z odbytu ≥ 1 punkt lub wyniku bezwzględnego krwawienia z odbytu ≤ 1 punkt.

^d Poprawa endoskopowa zdefiniowana jako ocena w podskali endoskopowej ≤ 1 bez kruchości śluzówki.

^e Utrzymanie remisji zdefiniowane jako remisja kliniczna w 52. tygodniu w podgrupie pacjentów, u których remisja kliniczna wystąpiła w 10. tygodniu.

^f Remisja kliniczna bez kortykosteroidów zdefiniowana jako remisja kliniczna w 52. tygodniu po odstawieniu kortykosteroidów na ≥ 12 tygodni.

^g Wygojenie błony śluzowej zdefiniowane jako ocena endoskopowa w skali Mayo ≤ 1 bez kruchości i remisja histologiczna (zdefiniowana jako wynik w skali Geboesa $< 2,0$ wskazujący brak neutrofili w kryptach nabłonka lub blaszce właściwej, brak wzrostu liczby eozynofili, brak zniszczenia krypt i brak nadżerek, owrzodzeń lub tkanki ziarninowej)

^h Trwała remisja kliniczna zdefiniowana jako remisja kliniczna w 10. i 52. tygodniu u wszystkich pacjentów, którzy weszli w okres podtrzymujący.

ⁱ $p < 0,0001$.

^j $p < 0,001$.

^k $p = 0,0025$.

^l $p = 0,0030$.

Wygojenie błony śluzowej bez kortykosteroidów i remisja objawowa bez kortykosteroidów (dwukomponentowa)

U istotnie większego odsetka pacjentów leczonych w sposób ciągły ozanimodem w dawce 0,92 mg w porównaniu z pacjentami ponownie randomizowanymi do grupy placebo uzyskano remisję objawową bez kortykosteroidów (co najmniej 12 tygodni) – odpowiednio: 42,2% i 30,4% – oraz poprawę endoskopową bez kortykosteroidów (co najmniej 12 tygodni) – odpowiednio: 40,0% i 23,3% – w tygodniu 52.

Remisja histologiczna w 10. i 52. tygodniu

Remisję histologiczną (zdefiniowaną jako wynik w skali Geboesa $< 2,0$ punktu) oceniano w 10. tygodniu badania TRUENORTH-I i w 52. tygodniu badania TRUENORTH-M. W 10. tygodniu znacznie większy odsetek pacjentów leczonych ozanimodem w dawce 0,92 mg osiągnął remisję histologiczną (18%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (7%). W 52. tygodniu obserwowano utrzymanie remisji histologicznej ze znacznie większym odsetkiem pacjentów z remisją w grupie leczonych ozanimodem w dawce 0,92 mg (34%) niż w grupie placebo (16%).

Dane długoterminowe

Pacjenci, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej pod koniec okresu indukcji, utracili odpowiedź w okresie leczenia podtrzymującego lub ukończyli badanie TRUENORTH, kwalifikowali się do udziału w otwartym badaniu rozszerzonym (OLE) i otrzymywali ozanimod w dawce 0,92 mg. Wśród pacjentów włączonych do OLE remisja kliniczna, odpowiedź kliniczna, poprawa endoskopowa i remisja objawowa utrzymywały się na ogół do 142. tygodnia. W czasie tego badania rozszerzonego nie pojawiły się nowe zastrzeżenia co do bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (przy średnim czasie trwania leczenia wynoszącym 22 miesiące).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań ozanimodu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze stwierdzeniem rozsianym i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U ludzi ozanimod jest w znacznym stopniu metabolizowany do licznych krążących aktywnych metabolitów, w tym dwóch głównych aktywnych metabolitów, CC112273 i CC1084037, wykazujących podobną aktywność i wybiórczość w stosunku do S1P₁ i S1P₅ co lek macierzysty. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) i pole powierzchni pod krzywą (AUC) dla ozanimodu, CC112273 i CC1084037 wzrastało proporcjonalnie w zakresie dawek ozanimodu od 0,46 mg do 0,92 mg (od 0,5- do 1-krotności zalecanej dawki). Po podaniu dawek wielokrotnych za około 94% całkowitej ekspozycji na substancje czynne krążące w organizmie odpowiada ozanimod (6%),

CC112273 (73%) i CC1084037 (15%). Po doustnym podaniu dawki 0,92 mg raz na dobę u pacjentów z remisyjno-rzutową postacią stwardnienia rozsianego średnia geometryczna [współczynnik wariancji (CV%)] C_{max} i AUC_{0-24h} w stanie stacjonarnym wynosiła odpowiednio 231,6 pg/ml (37,2%) i 4 223 pg*h/ml (37,7%) dla ozanimodu oraz odpowiednio 6 378 pg/ml (48,4%) i 13 2861 pg*h/ml (45,6%) dla CC112273. C_{max} i AUC_{0-24h} dla CC1084037 stanowi około 20% wartości tych parametrów dla CC112273. Czynniki wpływające na CC112273 odnoszą się również do CC1084037, ponieważ są one wzajemnie przemieniającymi się metabolitami. Populacyjna analiza farmakokinetyczna nie wykazała istotnych różnic w tych parametrach farmakokinetycznych u pacjentów z nawracającym stwardnieniem rozsianym lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Wchłanianie

t_{max} ozanimodu wynosi około 6–8 godzin. t_{max} CC112273 wynosi około 10 godzin. Podanie ozanimodu z wysokokalorycznym posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu nie miało wpływu na ekspozycję na ozanimod (C_{max} i AUC). Dlatego też ozanimod można przyjmować niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Średnia (CV%) pozorna objętość dystrybucji ozanimodu (V_z/F) wynosiła 5 590 l (27%), co wskazuje na znaczny stopień dystrybucji do tkanek. Ozanimod wiąże się z białkami ludzkiego osocza w około 98,2%. CC112273 i CC1084037 wiążą się z białkami ludzkiego osocza odpowiednio w około 99,8% i 99,3%.

Metabolizm

Ozanimod jest szeroko metabolizowany na drodze wielu szlaków metabolicznych, w tym za pośrednictwem dehydrogenazy aldehydowej i dehydrogenazy alkoholowej (ALDH/ADH), izoformy 3A4 i 1A1 cytochromu P450 (CYP) oraz mikroflory jelitowej, przy czym żaden pojedynczy układ enzymów nie przeważa w ogólnym metabolizmie. Po podaniu dawek wielokrotnych AUC dwóch głównych aktywnych metabolitów CC112273 i CC1084037 przewyższa AUC ozanimodu odpowiednio 13-krotnie i 2,5-krotnie. Badania *in vitro* wykazały, że MAO-B jest odpowiedzialna za powstanie CC112273 (za pośrednictwem pośredniego aktywnego metabolitu o mniejszym znaczeniu RP101075), podczas gdy CYP2C8 i oksydoreduktazy biorą udział w metabolizmie CC112273. CC1084037 powstaje bezpośrednio z CC112273 i ulega odwracalnemu metabolizmowi do CC112273. Wzajemne przemiany tych dwóch aktywnych metabolitów odbywają się przy udziale reduktaz karbonylowych (CBR), aldo-keto reduktazy (AKR) 1C1/1C2 i (lub) dehydrogenazy 3 β - i 11 β -hydroksysteroidowej (HSD).

Eliminacja

Średni (CV%) pozorny klirens po doustnym podaniu ozanimodu wynosił około 192 l/godz. (37%). Średni (CV%) okres półtrwania w osoczu ($t_{1/2}$) ozanimodu wynosił około 21 godzin (15%). Stan stacjonarny stężenia ozanimodu uzyskiwano w ciągu 7 dni, przy czym szacowany wskaźnik kumulacji po powtórny doustnym podaniu dawki 0,92 mg raz na dobę wynosił około 2.

Modelowany średni (CV%) skuteczny okres półtrwania ($t_{1/2}$) CC112273 wynosił około 11 dni (104%) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, ze średnim (CV%) czasem do osiągnięcia stanu stacjonarnego wynoszącym około 45 dni (45%) i wskaźnikiem kumulacji wynoszącym około 16 (101%), co wskazuje, że CC112273 na przewagę nad ozanimodem. Stężenie w osoczu CC112273 i jego bezpośredniego metabolitu CC1084037, z którym ulega interkonwersji, zmniejszyło się jednocześnie w fazie końcowej, przy czym uzyskano podobny $t_{1/2}$ dla obu metabolitów. Oczekuje się, że osiągnięcie stanu stacjonarnego i wskaźnik kumulacji dla CC1084037 są podobne jak dla CC112273.

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 0,92 mg [^{14}C]-ozanimodu stwierdzono odpowiednio około 26% i 37% radioaktywności w moczu i kale, głównie były to nieaktywne metabolity. Stężenie

ozanimodu, CC112273 i CC1084037 w moczu było znikome, co wskazuje na to, że usuwanie przez nerki nie jest istotną drogą wydalania ozanimodu, CC112273 ani CC1084037.

Farmakokinetyka w określonych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W dedykowanym badaniu dotyczącym zaburzeń czynności nerek, po podaniu pojedynczej dawki doustnej 0,23 mg ozanimodu, ekspozycja (AUC_{last}) na ozanimod i CC112273 była odpowiednio około 27% większa i 23% mniejsza u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ($n = 8$) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek ($n = 8$). Na podstawie tego badania można sądzić, że zaburzenia czynności nerek nie mają istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę ozanimodu ani CC112273. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach z dawką pojedynczą i wielokrotną u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby łagodne lub umiarkowane przewlekłe zaburzenia czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha) nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę ozanimodu ani głównego metabolitu CC112273 w 1., 5. i 8. dniu podawania. Po zwiększeniu dawki w drugim badaniu podanie 0,92 mg ozanimodu prowadziło do zwiększenia średniej wartości AUC_{0-last} metabolitów CC112273 i CC1084037 w postaci niezwiązanej (pomiar do 64 dni po podaniu dawki) u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby na poziomie od 99,64% do 129,74% w stosunku do zdrowych uczestników z grupy kontrolnej. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha) zalecane jest przeprowadzenie 7-dniowego schematu zwiększania dawki, a następnie przyjmowanie dawki 0,92 mg jeden raz co drugą dobę (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyki ozanimodu nie oceniano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że ekspozycja w stanie stacjonarnym (AUC) na metabolit CC112273 u pacjentów w wieku powyżej 65 lat była o około 3–4% większa niż u pacjentów w wieku 45–65 lat oraz o 27% większa niż u dorosłych pacjentów w wieku poniżej 45 lat. Nie ma znaczącej różnicy w farmakokinetyce u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące podawania ozanimodu dzieciom i młodzieży (< 18 lat) nie są dostępne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u myszy (do 4 tygodni), szczurów (do 26 tygodni) i małp (do 39 tygodni) stosowanie ozanimodu wyraźnie wpływało na układ limfatyczny (limfopenia, atrofia limfatyczna i zmniejszona odpowiedź przeciwciał) oraz prowadziło do zwiększenia masy płuc i częstości występowania nacieków z komórek jednojądrowych w pęcherzykach płucnych, co jest zgodne z jego główną aktywnością wobec receptorów $S1P_1$ (patrz punkt 5.1). W badaniach przewlekłej toksyczności przy stężeniach niewywołujących dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *no observed adverse effect level*, NOAEL) ekspozycja systemowa na główne aktywne i trwałe metabolity obecne w nieproporcjonalnie dużym stężeniu u ludzi, tj. CC112273 i CC1084037 (patrz punkt 5.2), a nawet na całkowite stężenie substancji czynnych krążących w organizmie u ludzi (ozanimod w połączeniu z wspomnianymi metabolitami) była mniejsza niż ekspozycja systemowa oczekiwana u pacjentów przyjmujących maksymalną dawkę ozanimodu stosowaną u ludzi wynoszącą 0,92 mg.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Ozanimod i jego główne aktywne metabolity występujące u ludzi nie wykazywały działania genotoksycznego *in vitro* ani *in vivo*.

Ozanimod oceniono w kierunku rakotwórczości w 6-miesięcznym teście biologicznym na myszach Tg.rasH2 i dwuletnim teście biologicznym na szczurach. W dwuletnim teście biologicznym na szczurach nie stwierdzono występowania guzów związanym z leczeniem dla żadnej wielkości dawki ozanimodu. Jednakże ekspozycja na metabolity po największej badanej dawce stanowiła 62% ekspozycji u ludzi w przypadku CC112273 i 18% ekspozycji u ludzi w przypadku CC1084037 po maksymalnej dawce klinicznej wynoszącej 0,92 mg ozanimodu.

W 6-miesięcznym badaniu na myszach Tg.rasH2 obserwowano statystycznie istotne i związane z dawką zwiększenie częstości występowania mięsaka naczyń krwionośnych (hemangiosarcoma). Po małej dawce (8 mg/kg/dobę) obserwowano statystycznie istotne zwiększenie częstości występowania mięsaka naczyń krwionośnych u samców, a po średniej i dużej dawce (25 mg/kg/dobę i 80 mg/kg/dobę) zarówno u samców, jak i samic, w porównaniu z osobnikami kontrolnymi. W przeciwieństwie do szczurów i ludzi działanie agonistyczne mysiego receptora S1P₁ prowadzi do utrzymującej się produkcji łożyskowego czynnika wzrostu 2 (ang. placental growth factor 2, PLGF2), a następnie ciągłych mitoz w komórkach nabłonkowych naczyń, potencjalnie prowadząc do rozwoju swoistych dla gatunku mięsaków naczyń krwionośnych obserwowanych w przypadku stosowania agonistów S1P₁. Stąd działanie agonistyczne receptora S1P₁ związane z występowaniem mięsaków naczyń krwionośnych u myszy może być swoiste dla gatunku i nie mieć wartości predykcyjnej w kontekście ryzyka u ludzi.

W badaniu na myszach Tg.rasH2 nie występowały inne guzy związane z leczeniem po żadnej z dawek. Dla najmniejszej badanej dawki ekspozycja u myszy Tg.rasH2 na dwa główne aktywne metabolity występujące w nieproporcjonalnie dużym stężeniu u ludzi wynosiła w przypadku CC112273 2,95-krotność, a w przypadku CC1084037 1,4-krotność ekspozycji u ludzi po maksymalnej dawce klinicznej wynoszącej 0,92 mg ozanimodu.

Działanie toksyczne na reprodukcję

Ozanimod nie miał żadnego wpływu na płodność mężczyzn i kobiet przy maksymalnie około 150-krotności całkowitej ekspozycji systemowej na substancje czynne krążące w organizmie (ozanimod wraz z metabolitami CC112273 i CC1084037) dla maksymalnej dawki ozanimodu stosowanej u ludzi wynoszącej 0,92 mg.

Leczenie matki ozanimodem miało niekorzystny wpływ na rozwój zarodka i płodu, z małymi marginesami bezpieczeństwa (szczury), określanymi na podstawie porównania całkowitej ekspozycji systemowej na substancje czynne krążące w organizmie, lub bez marginesów bezpieczeństwa (króliki), rezultatem czego była śmiertelność zarodków i działanie teratogenne (uogólniony obrzęk/puchlina i nieprawidłowe umiejscowienie jąder u szczurów, nieprawidłowe umiejscowienie kręgów ogonowych oraz malformacje dużych naczyń u królików). Zmiany naczyniowe u szczurów i królików są zgodne ze spodziewanymi dla farmakologii S1P₁.

Podawanie ozanimodu w dawkach do 5,6-krotności całkowitej ekspozycji systemowej na substancje czynne krążące w organizmie nie miało wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy dla maksymalnej dawki ozanimodu stosowanej u człowieka wynoszącej 0,92 mg. Ozanimod i metabolity były obecne w mleku szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Zeposia 0,23 mg i 0,46 mg

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172).

Zeposia 0,92 mg

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172).

Tusz do nadruku

Szelak (E904)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy
Stężony roztwór amoniaku
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z poli(chlorku winylu) (PVC)/ polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE)/ folii aluminiowej.

Opakowanie rozpoczynające leczenie: Zeposia 0,23 mg i 0,46 mg

Wielkość opakowania: 7 kapsułek twardych (4 × 0,23 mg; 3 × 0,46 mg).

Opakowanie podtrzymujące leczenie: Zeposia 0,92 mg

Wielkości opakowań: 28 lub 98 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Opakowanie rozpoczynające leczenie – Zeposia 0,23 mg/0,46 mg kapsułki twarde

EU/1/20/1442/001 (wielkość opakowania 7 kapsułek twardych)

Opakowanie podtrzymujące leczenie – Zeposia 0,92 mg kapsułki twarde

EU/1/20/1442/002 (wielkość opakowania 28 kapsułek twardych)

EU/1/20/1442/003 (wielkość opakowania 98 kapsułek twardych)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 maja 2020

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Holandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic Safety Update Reports*, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania minimalizujące ryzyko**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Zeposia (ozanimod) na rynek w każdym z krajów członkowskich podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwymi organami krajowymi treść i format programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji oraz wszelkie pozostałe aspekty programu.

Podmiot odpowiedzialny powinien udostępnić w każdym Państwie Członkowskim, w którym ozanimod znajduje się w obrocie, wszystkim osobom należącym do fachowego personelu medycznego, które będą przepisywać ozanimod, zestaw informacji dla osób należących do fachowego personelu medycznego, zawierający:

- informację o tym, gdzie można znaleźć najnowszą wersję Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL);
- Listę kontrolną dla fachowego personelu medycznego;

- Wytyczne dla pacjenta/opiekuna;
- Kartę pacjenta.

Lista kontrolna dla fachowego personelu medycznego

Lista kontrolna dla osób należących do fachowego personelu medycznego będzie zawierać następujące kluczowe informacje:

- Zwiększanie dawki podczas rozpoczynania leczenia:
 - o Leczenie należy rozpocząć od dawki 0,23 mg raz na dobę w dniach 1.–4., a następnie zwiększyć dawkę do 0,46 mg raz na dobę w dniach 5.–7. Po 7-dniowym zwiększaniu dawki, dawka raz na dobę to 0,92 mg, począwszy od dnia 8.
 - o U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha) zalecane jest przeprowadzenie 7-dniowego schematu zwiększania dawki, a następnie przyjmowanie dawki 0,92 mg jeden raz co drugą dobę.
- Ponowne rozpoczęcie terapii po przerwaniu leczenia:
 - o Ten sam schemat zwiększania dawki opisany powyżej zalecany jest w przypadku przerwania leczenia na:
 - o 1 dzień lub więcej w ciągu pierwszych 14 dni leczenia;
 - o więcej niż 7 kolejnych dni od dnia 15. do dnia 28. leczenia;
 - o więcej niż 14 kolejnych dni po dniu 28. leczenia.
- Jeśli leczenie przzerwano na czas krótszy niż podano powyżej, leczenie należy kontynuować, podając następną planową dawkę.
- Do sprawdzenia w czasie rozpoczynania leczenia:
 - Przed podaniem pierwszej dawki
 - o Wykonać wstępne badanie elektrokardiograficzne (EKG) przed podaniem pierwszej dawki ozanimodu.
 - o Sprawdzić ostatnie (z okresu ostatnich 6 miesięcy) wyniki badań czynnościowych wątroby odnośnie wartości aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny.
 - o Sprawdzić ostatnie (z okresu ostatnich 6 miesięcy lub po odstawieniu wcześniej stosowanego leku) wyniki badań pełnej morfologii krwi, w tym liczbę limfocytów.
 - o **Przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem** przeprowadzić ocenę okulistyczną u pacjentów z cukrzycą, zapaleniem błony naczyniowej oka lub chorobą siatkówki w wywiadzie.
 - o Przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem potwierdzić negatywny wynik testu ciążowego u kobiet w wieku rozrodczym.
 - Do 6 godzin po podaniu pierwszej dawki u pacjentów wymagających obserwacji po podaniu pierwszej dawki
 - o Pacjenci z niektórymi już wcześniej występującymi chorobami serca (częstość akcji serca w spoczynku < 55 uderzeń na minutę, blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia [typu Mobitz I] lub zawał mięśnia sercowego bądź niewydolność serca w wywiadzie):
 - o Przez 6 godzin po podaniu pierwszej dawki ozanimodu monitorować stan pacjenta w kierunku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych bradykardii, wraz z codziennym pomiarem pulsu i ciśnienia tętniczego krwi.
 - o Przed końcem i pod koniec 6-godzinnego okresu monitorowania przeprowadzić badanie EKG.
 - o Sytuacje, gdy może być konieczne wydłużone monitorowanie, jeśli w 6. godzinie po podaniu pierwszej dawki leku:
 - o częstość akcji serca wynosi poniżej 45 uderzeń na minutę;
 - o częstość akcji serca osiąga najmniejszą wartość po podaniu dawki, co sugeruje, że maksymalne zmniejszenie częstości akcji serca mogło jeszcze nie wystąpić;
 - o w EKG wykonanym po 6 godzinach od podania dawki wykazano nowy epizod bloku przedsionkowo-komorowego drugiego lub wyższego stopnia;
 - o odstęp QTc wynosi ≥ 500 ms.

W tych przypadkach należy wdrożyć odpowiednie postępowanie i kontynuować obserwację do czasu ustąpienia objawów/zmian. Jeśli konieczne jest leczenie, monitorowanie należy kontynuować

przez całą noc, a okres 6-godzinnego monitorowania należy powtórzyć po podaniu drugiej dawki ozanimodu.

- Rozpoczynanie stosowania ozanimodu u pacjentów:
 - z zatrzymaniem akcji serca, chorobą naczyń mózgowych, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub ciężkim nieleczonym bezdechem sennym w wywiadzie, nawracającymi omdleniami lub objawową bradykardią w wywiadzie;
 - z występującym wcześniej znacznie wydłużonym odstępem QT (QTc ponad 500 ms) lub innymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze inne niż leki beta-adrenolityczne i blokery kanału wapniowego, które mogą nasilać bradykardię;
 - przyjmujących przeciwwarytmiczne produkty lecznicze klasy Ia (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol);w celu podjęcia decyzji, czy można bezpiecznie rozpocząć stosowanie ozanimodu, oraz aby określić najbardziej odpowiednie strategie monitorowania, przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem zasięgnąć porady kardiologa.
- Zachować ostrożność, rozpoczynając leczenie ozanimodem u pacjentów przyjmujących leki o znanym działaniu zmniejszającym częstość akcji serca.
- Ozanimod jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów:
 - w stanie obniżenia odporności predysponującym do układowych zakażeń oportunistycznych;
 - z ciężkimi aktywnymi zakażeniami, aktywnymi przewlekłymi zakażeniami, takimi jak zapalenie wątroby i gruźlica;
 - z aktywnymi nowotworami złośliwymi;
 - z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha);
 - z zawałem mięśnia sercowego, niestabilną dławicą piersiową, udarem, przemijającym atakiem niedokrwinnym, zdekompensowaną niewydolnością serca wymagającą hospitalizacji lub niewydolnością serca klasy III/IV według New York Heart Association (NYHA) w ostatnich 6 miesiącach;
 - z blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego stopnia typu II, blokiem przedsionkowo-komorowym trzeciego stopnia lub zespołem chorego węzła zatokowego obecnie lub w wywiadzie, z wyjątkiem pacjentów z wszczepionym rozrusznikiem serca;
 - w okresie ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji;
 - z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ozanimod zmniejsza liczbę limfocytów. Pełną morfologię krwi (ang. complete blood count, CBC) należy wykonać u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia (w okresie 6 miesięcy lub po odstawieniu wcześniejszej terapii) oraz okresowo monitorować ją w trakcie leczenia ozanimodem. Leczenie należy przerwać, gdy potwierdzona liczba limfocytów wyniesie $< 0,2 \times 10^9/l$. Ponowne rozpoczęcie leczenia ozanimodem można rozważyć, jeśli stężenie osiągnie wartość $> 0,5 \times 10^9/l$.
- Ozanimod ma działanie immunosupresyjne, które predysponuje pacjentów do ryzyka wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń oportunistycznych, i może zwiększać ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych, w tym nowotworów złośliwych skóry. Pacjentów należy uważnie monitorować, zwłaszcza pacjentów z chorobami współistniejącymi lub znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak wcześniejsza terapia immunosupresyjna. W razie podejrzenia takiego ryzyka, należy indywidualnie dla każdego przypadku rozważyć przerwanie leczenia.
 - Rozpoczęcie leczenia u pacjentów z ciężkim aktywnym zakażeniem opóźnić do czasu ustąpienia zakażenia. W przypadku ciężkich zakażeń rozważyć przerwanie leczenia. Nie podawać jednocześnie leków przeciwnowotworowych, immunomodulujących lub niekortykosteroidowych leków immunosupresyjnych z powodu ryzyka działania addycyjnego na układ immunologiczny.
 - Zaleca się zachowanie czujności w odniesieniu do możliwego rozwoju raka podstawokomórkowego lub innych nowotworów skóry. Ostrzec pacjentów przed narażeniem na promieniowanie słoneczne bez ochrony. Pacjenci nie powinni otrzymywać jednoczesnej fototerapii promieniowaniem UV-B ani fotochemioterapii PUVA.

- Poinstruować pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażeń lekarzowi, który przepisał im produkt leczniczy, w trakcie i przez 3 miesiące po przerwaniu leczenia ozanimodem.
 - o Przeprowadzić szybką ocenę diagnostyczną u pacjentów z objawami zakażenia podczas otrzymywania lub w ciągu 3 miesięcy od przerwania leczenia ozanimodem.
 - o Lekarze przepisujący produkt leczniczy - zachować czujność w odniesieniu do możliwego wystąpienia objawów klinicznych, w tym nieoczekiwanych objawów neurologicznych bądź psychicznych lub wyników badań MRI wskazujących na PML. W razie podejrzenia PML wykonać pełne badanie fizykalne i neurologiczne (w tym ewentualne badanie MRI) oraz wstrzymać leczenie ozanimodem do czasu wykluczenia PML. W przypadku potwierdzenia PML zaprzestać leczenia ozanimodem. U pacjentów z SM leczonych modulatorami receptorów S1P, u których rozwinęła się PML i u których następnie przerwano leczenie, zgłaszano zespół zapalny rekonstrukcji immunologicznej (ang. *immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS). Czas do wystąpienia IRIS u pacjentów z PML wynosił zwykle od tygodni do miesięcy po przerwaniu leczenia modulatorem receptora S1P. Należy monitorować rozwój IRIS i podjąć odpowiednie leczenie związane z nim stanu zapalnego.
 - o Unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek w trakcie oraz przez 3 miesiące po zaprzestaniu leczenia ozanimodem. Sprawdzić poziom przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) u pacjentów bez oficjalnego potwierdzenia ospy wietrznej w wywiadzie lub udokumentowanego pełnego przebiegu szczepień przeciwko ospie wietrznej. W przypadku negatywnego wyniku badania zaszczepić pacjenta na VZV co najmniej 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem.
- Ozanimod jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.
 - o Przed rozpoczęciem leczenia u kobiet w wieku rozrodczym potwierdzić negatywny wynik testu ciążowego. Test powtarzać w stosownych odstępach czasu.
 - o Przed rozpoczęciem leczenia, poinformować pacjentki w wieku rozrodczym o ryzyku dla płodu związanym ze stosowaniem ozanimodu. Ma to ułatwić Karta pacjenta.
 - o Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia ozanimodem oraz przez co najmniej 3 miesiące po zaprzestaniu tego leczenia.
 - o Stosowanie ozanimodu przerwać na 3 miesiące przed planowaną ciążą.
 - o Podczas leczenia kobietom nie wolno zajść w ciążę. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, przerwać stosowanie ozanimodu. Udzielić informacji dotyczących ryzyka wystąpienia szkodliwego działania na płód związanego z leczeniem ozanimodem i wykonać badania ultrasonograficzne.
 - o Istnieje możliwość nawrotu aktywności choroby po przerwaniu leczenia ozanimodem z powodu ciąży lub planowania ciąży.
- Monitorować czynność wątroby (aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny) w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu w trakcie leczenia ozanimodem oraz okresowo po tym czasie.
- W trakcie leczenia ozanimodem regularnie monitorować ciśnienie tętnicze krwi.
- Pacjentów z objawami ocznymi obrzęku płamki żółtej poddać ocenie i, w razie potwierdzenia rozpoznania, przerwać leczenie ozanimodem. Przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem pacjentów z cukrzycą, zapaleniem błony naczyniowej oka lub chorobą siatkówki w wywiadzie poddać ocenie okulistycznej, a podczas terapii przeprowadzać badania kontrolne.
- Lekarze przepisujący ten produkt leczniczy powinni dostarczyć pacjentowi/opiekunom Wytyczne dla pacjenta/opiekuna oraz Kartę pacjenta.

Wytyczne dla pacjenta/opiekuna

Wytyczne dla pacjenta/opiekuna będą zawierać następujące kluczowe informacje:

- Co to jest ozanimod i jak działa;
- Co to jest stwardnienie rozsiane;
- Co to jest wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci powinni uważnie zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania i zachować ją na wypadek, gdyby w trakcie leczenia musieli ją ponownie przeczytać;

- Znaczenie zgłaszania działań niepożądanych;
- Przed otrzymaniem pierwszej dawki ozanimodu pacjent powinien mieć wykonane podstawowe badanie EKG.
- Ozanimodu nie należy stosować, jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił zawał serca, dławica piersiowa, udar lub mini udar (przemijający atak niedokrwienny) lub występowały u niego określone rodzaje ciężkiej niewydolności serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub jeśli u pacjenta występują określone rodzaje nieregularnego lub nieprawidłowego bicia serca (arytmia) – przed rozpoczęciem leczenia lekarz zbada czynność serca pacjenta. Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania z lekami zmniejszającymi częstość akcji serca. W związku z tym pacjenci powinni informować każdego lekarza, u którego odbywają wizytę, że są leczeni ozanimodem.
- U pacjentów z określonymi chorobami serca należy monitorować akcję serca przez 6 lub więcej godzin po podaniu pierwszej dawki ozanimodu, w tym wykonywać codzienny pomiar pulsu i ciśnienia tętniczego. U tych pacjentów należy również przeprowadzić badanie EKG przed i po tym 6-godzinym okresie.
- Pacjenci powinni zgłaszać niezwłocznie objawy wskazujące na wolną akcję serca (takie jak zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, nudności lub kołatanie serca) po przyjęciu pierwszej dawki ozanimodu;
- Pacjenci powinni niezwłocznie poinformować lekarza, który przepisał im ten lek, o przerwach w przyjmowaniu leku, ponieważ może zaistnieć konieczność powtórzenia schematu wstępnego zwiększania dawki, w zależności od czasu trwania tej przerwy i czasu, jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia ozanimodem;
- Pacjenci powinni zgłaszać lekarzom wszelkie nieoczekiwane neurologiczne i (lub) psychiczne objawy (takie jak nagłe wystąpienie ciężkiego bólu głowy, splątanie, drgawki, postępujące osłabienie, niezdarność i zmiany widzenia) bądź przyspieszone pogorszenie stanu neurologicznego;
- Jeśli zdaniem pacjentów stwardnienie rozsiane pogarsza się lub jeśli zauważą oni jakiegokolwiek nowe objawy w trakcie i po zakończeniu leczenia lekiem Zeposia, na przykład zmiany nastroju lub zachowania, nowe lub nasilające się osłabienie jednej strony ciała, zaburzenia widzenia, splątanie, zaniki pamięci lub trudności z mową i komunikacją, mogą to być objawy PML lub reakcji zapalnej (znanej jako zespół zapalny rekonstrukcji immunologicznej lub IRIS), która może wystąpić u pacjentów z PML, gdy lek Zeposia jest usuwany z ich organizmu po zaprzestaniu jego przyjmowania;
- Zaleca się, by pacjenci zostali zaszczepieni przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (Varicella zoster) na 1 miesiąc przed rozpoczęciem leczenia ozanimodem, jeśli pacjent nie jest, a chciałby być chroniony przed wirusem;
- Objawy zakażenia, które należy niezwłocznie zgłaszać lekarzowi prowadzącemu, w trakcie i przez 3 miesiące po przerwaniu leczenia ozanimodem;
- Należy niezwłocznie zgłaszać lekarzowi prowadzącemu wszelkie objawy zaburzeń widzenia w trakcie oraz przez 3 miesiące po zaprzestaniu stosowania ozanimodu;
- Ozanimodu nie wolno stosować w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Kobiety w wieku rozrodczym:
 - o należy poinformować o poważnym zagrożeniu dla płodu;
 - o powinny przedstawić negatywny wynik testu ciążowego przed rozpoczęciem stosowania ozanimodu; test należy powtarzać w stosownych odstępach czasu;
 - o należy poinformować o wymogu stosowania skutecznej antykoncepcji w trakcie oraz przez 3 miesiące po zaprzestaniu stosowania ozanimodu;
 - o należy poinformować, że po przerwaniu leczenia ozanimodem z powodu ciąży lub planowania ciąży; aktywność choroby może powrócić;
 - o powinny niezwłocznie zgłaszać lekarzowi prowadzącemu (zamierzone lub niezamierzone) zajście w ciążę w trakcie leczenia ozanimodem oraz w okresie 3 miesięcy po jego przerwaniu; w razie potrzeby będą wykonane badania ultrasonograficzne.
- Przed rozpoczęciem leczenia będą wykonane badania czynności wątroby; monitorowanie czynności wątroby należy przeprowadzić w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu w trakcie leczenia ozanimodem, a następnie okresowo. Pacjenci powinni poinformować lekarza, jeśli zauważą żółtolenie skóry lub białek oczu, nietypowo ciemne zabarwienie moczu, ból po prawej stronie

brzucha, zmęczenie, utratę apetytu lub niewyjaśnione nudności i wymioty, ponieważ mogą to być objawy uszkodzenia wątroby;

- W trakcie leczenia ozanimodem będzie regularnie monitorowane ciśnienie tętnicze krwi;
- Stosowanie ozanimodu może zwiększać ryzyko rozwoju raka skóry. Pacjenci powinni ograniczyć ekspozycję na promieniowanie słoneczne i promieniowanie UV (ultrafioletowe), nosząc odzież ochronną i stosując regularnie krem z filtrem przeciwsłonecznym (z wysokim wskaźnikiem ochrony przeciwsłonecznej).

Karta pacjenta

Karta pacjenta (dla kobiet w wieku rozrodczym) będzie zawierać następujące kluczowe informacje:

- Ozanimod jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji;
- Przed rozpoczęciem i regularnie w czasie leczenia lekarze będą udzielali informacji na temat ryzyka działań teratogennych ozanimodu i środków, które trzeba podjąć w celu ograniczenia tego zagrożenia do minimum;
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania ozanimodu oraz przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia;
- Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać test ciążowy, a wynik negatywny musi zostać zweryfikowany przez lekarza, który przepisuje ten produkt leczniczy; test należy powtarzać w stosownych odstępach czasu;
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, konieczne jest przerwanie stosowania ozanimodu. Pacjentka zostanie poinformowana na temat ryzyka wystąpienia szkodliwego działania ozanimodu na płód i wykonane zostanie badanie ultrasonograficzne;
- Stosowanie ozanimodu należy przerwać na 3 miesiące przed planowaniem ciąży;
- Po przerwaniu leczenia ozanimodem z powodu ciąży lub planowania ciąży aktywność choroby może powrócić.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

1-TYGODNIOWE OPAKOWANIE ROZPOCZYNAJĄCE LECZENIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zeposia 0,23 mg kapsułki twarde
Zeposia 0,46 mg kapsułki twarde
ozanimod

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda 0,23 mg zawiera 0,23 mg ozanimodu (w postaci chlorowodorku).
Każda kapsułka twarda 0,46 mg zawiera 0,46 mg ozanimodu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

Opakowanie rozpoczynające leczenie
Każde opakowanie po 7 kapsułek twardych przeznaczone do 1-tygodniowego schematu leczenia zawiera:
4 kapsułki twarde o mocy 0,23 mg
3 kapsułki twarde o mocy 0,46 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Tydzień 1.

Dzień 1. – dzień 7.

Dawka dobową, patrz karta do portfela

Kod QR zostanie uwzględniony

www.zeposia-eu-pil.com

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1442/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zeposia 0,23 mg
Zeposia 0,46 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER DO OPAKOWANIA ROZPOCZYNAJĄCEGO LECZENIE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zeposia 0,23 mg kapsułki twarde
Zeposia 0,46 mg kapsułki twarde
ozanimod

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zeposia 0,92 mg kapsułki twarde
ozanimod

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda 0,92 mg zawiera 0,92 mg ozanimodu (w postaci chlorowodorku).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda

28 kapsułek twardych

98 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

Kod QR zostanie uwzględniony

www.zeposia-eu-pil.com

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1442/002 (wielkość opakowania 28 kapsułek twardych)
EU/1/20/1442/003 (wielkość opakowania 98 kapsułek twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zeposia 0,92 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zeposia 0,92 mg kapsułki twarde
ozanimod

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bristol-Myers Squibb

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Zeposia 0,23 mg kapsułki twarde
Zeposia 0,46 mg kapsułki twarde
Zeposia 0,92 mg kapsułki twarde
ozanimod

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Zeposia i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zeposia
3. Jak przyjmować lek Zeposia
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Zeposia
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Zeposia i w jakim celu się go stosuje

Lek Zeposia zawiera substancję czynną „ozanimod”. Należy ona do grupy leków, które mogą zmniejszać liczbę krwinek białych (limfocytów) swobodnie krążących w organizmie.

Lek Zeposia jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących chorób:

- stwardnienie rozsiane
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Stwardnienie rozsiane

Lek Zeposia jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS), u których choroba jest w fazie aktywnej.

- Stwardnienie rozsiane to choroba, w której układ immunologiczny (układ odpornościowy organizmu, w tym krwinki białe) błędnie atakuje ochronną otoczkę nerwów w mózgu i rdzeniu kręgowym. Uniemożliwia to prawidłowe działanie nerwów i może prowadzić do wystąpienia objawów, takich jak: drętwienie, trudności w chodzeniu oraz zaburzenia widzenia i równowagi.
- W przypadku postaci rzutowo-remisyjnej stwardnienia rozsianego po okresie aktywności choroby (gdy atakuje komórki nerwowe) następują okresy poprawy stanu zdrowia. W okresie poprawy objawy mogą ustąpić, jednak niektóre zaburzenia mogą pozostać.

Lek Zeposia pomaga chronić nerwy przed atakami, uniemożliwiając niektórym rodzajom krwinek białych dotarcie do mózgu i rdzenia kręgowego, gdzie mogłyby wywołać stan zapalny i uszkodzić ochronną otoczkę nerwów.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Lek Zeposia jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest chorobą powodującą stan zapalny w obrębie jelita grubego. Pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w pierwszej kolejności leczony

jest innymi lekami. Dopiero jeśli pacjent nie reaguje wystarczająco dobrze na te leki lub źle je toleruje, lekarz może podać lek Zeposia w celu złagodzenia objawów choroby.

Lek Zeposia pomaga zmniejszyć stan zapalny we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, uniemożliwiając niektórym rodzajom krwinek białych dotarcie do błony śluzowej jelita.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Zeposia

Kiedy nie przyjmować leku Zeposia:

- jeśli pacjent ma uczulenie na ozanimod lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli lekarz prowadzący poinformował pacjenta, że ma on bardzo osłabiony układ odpornościowy;
- jeśli w ciągu ostatnich 6 miesięcy u pacjenta wystąpił zawał serca, dławica piersiowa, udar lub miniudar (ang. *transient ischemic attack*, TIA) bądź pewne rodzaje ciężkiej niewydolności serca;
- jeśli u pacjenta występuje pewien rodzaj nieregularnego lub nieprawidłowego bicia serca (arytmia) – przed rozpoczęciem leczenia lekarz zbada czynność serca pacjenta;
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, takie jak zapalenie wątroby lub gruźlica;
- jeśli pacjent choruje na nowotwór złośliwy;
- jeśli pacjent ma poważne problemy z wątrobą.
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje skutecznej metody antykoncepcji.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zeposia należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- serce pacjenta pracuje powoli lub pacjent przyjmuje obecnie lub przyjmował ostatnio leki zmniejszające częstość akcji serca (takie jak beta-blokery lub blokery kanału wapniowego);
- u pacjenta występują ciężkie zaburzenia oddychania podczas snu (ciężki bezdech senny), które nie są leczone;
- pacjent ma problemy z wątrobą;
- u pacjenta występuje zakażenie;
- pacjent ma małą liczbę pewnego rodzaju białych krwinek zwanych limfocytami;
- pacjent nigdy nie chorował na ospę wietrzną lub nie jest pewny, czy chorował na ospę wietrzną;
- pacjent był niedawno szczepiony lub planuje poddać się szczepieniu;
- pacjent (lub inne osoby) zauważyły zaostrzenie objawów stwardnienia rozsianego, jak również jakiegokolwiek nowe lub nieznane objawy. Mogą one być spowodowane rzadkim zakażeniem mózgu zwanym postępującą leukoencefalopatią wieloogniskową (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML). W przypadku potwierdzenia PML lekarz przerwie leczenie lekiem Zeposia. Jednak u niektórych osób może wystąpić reakcja po odstawieniu leku Zeposia. Reakcja ta (znana jako IRIS lub zespół zapalny rekonstrukcji immunologicznej) może prowadzić do pogorszenia stanu pacjenta, w tym do pogorszenia czynności mózgu;
- u pacjenta kiedykolwiek występowały zaburzenia wzroku lub inne objawy gromadzenia się płynu w centralnym obszarze siatkówki zwanym plamką żółtą (stan zwany obrzękiem plamki żółtej, patrz niżej);
- u pacjenta występuje zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej oka);
- pacjent ma cukrzycę (która może być przyczyną problemów ze wzrokiem);
- u pacjenta występuje ciężka choroba płuc (zwłóknienie płuc lub przewlekła obturacyjna choroba płuc).

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zeposia lekarz sprawdzi pracę serca pacjenta za pomocą badania elektrokardiograficznego (EKG).

W przypadku występowania u pacjenta niektórych chorób serca lekarz prowadzący będzie monitorować stan zdrowia pacjenta przynajmniej przez pierwsze 6 godzin od przyjęcia pierwszej dawki.

Lek Zeposia może zwiększać ciśnienie tętnicze krwi, dlatego lekarz może chcieć regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi pacjenta.

Jeśli podczas leczenia lekiem Zeposia wystąpią niewyjaśnione nudności, wymioty, ból po prawej stronie brzucha (ból brzucha), zmęczenie, utrata apetytu, zażółcenie skóry lub białek oczu (żółtaczka) i (lub) ciemne zabarwienie moczu, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Objawy te mogą być spowodowane chorobami wątroby.

Przed, w trakcie i po zakończeniu leczenia lekarz zleci wykonanie badań krwi w celu monitorowania czynności wątroby. Jeśli wyniki badań wykażą choroby wątroby, konieczne może być przerwanie leczenia lekiem Zeposia.

W trakcie przyjmowania leku Zeposia (oraz do 3 miesięcy po zaprzestaniu jego przyjmowania) pacjent może łatwiej się zakażać. Wszelkie zakażenia, które już występują u pacjenta, mogą ulec zaostrzeniu. W przypadku wystąpienia zakażenia należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Jeśli w trakcie leczenia lekiem Zeposia wystąpią zaburzenia widzenia, postępujące osłabienie, niezdarność, utrata pamięci lub stan splątania, albo jeśli pacjent choruje na stwardnienie rozsiane i uważa, że choroba stopniowo u niego postępuje, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Objawy te mogą być spowodowane postępującą leukoencefalopatią wieloogniskową (PML), tj. rzadkim zakażeniem mózgu, które może prowadzić do ciężkiej niepełnosprawności, a nawet śmierci.

W trakcie leczenia lekiem Zeposia, w razie wystąpienia silnego bólu głowy, uczucia splątania (zdezorientowania) lub napadów drgawek (ataków drgawek) i utraty wzroku, należy natychmiast porozmawiać z lekarzem. Objawy te mogą być spowodowane zespołem zwanym zespołem odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES).

Lek Zeposia może zwiększać ryzyko wystąpienia raka skóry, dlatego należy ograniczyć narażenie na promieniowanie słoneczne i promieniowanie UV (ultrafioletowe), nosząc odzież ochronną i stosując regularnie krem z filtrem przeciwsłonecznym (z wysokim wskaźnikiem ochrony przeciwsłonecznej).

Kobiety w wieku rozrodczym

W przypadku stosowania w okresie ciąży, lek Zeposia może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. Przed rozpoczęciem stosowania leku Zeposia lekarz wyjaśni pacjentce ryzyko i poprosi o wykonanie testu ciążowego, aby upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży. Lekarz wręczy pacjentce Kartę informacyjną, na której wyjaśniono, dlaczego pacjentka nie powinna zachodzić w ciążę podczas przyjmowania leku Zeposia. Wy tłumaczono również, co należy robić, by zapobiec zajściu w ciążę podczas przyjmowania leku Zeposia. Pacjentka musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt „*Ciąża i karmienie piersią*”).

Jeśli którykolwiek z wymienionych punktów dotyczy pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zeposia.

Pogorszenie przebiegu stwardnienia rozsianego po przerwaniu stosowania leku Zeposia

Jeśli pacjent uważa, że objawy stwardnienia rozsianego nasiliły się po przerwaniu leczenia lekiem Zeposia, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi (patrz „Przerwanie przyjmowania leku Zeposia” w punkcie 3).

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży poniżej 18 lat. Powodem jest to, że lek Zeposia nie został przebadany u dzieci i młodzieży.

Lek Zeposia a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Zeposia może bowiem

wpływać na sposób działania niektórych innych leków. Również niektóre inne leki mogą wywierać wpływ na działanie leku Zeposia.

W szczególności, przed rozpoczęciem przyjmowania leku Zeposia, należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o przyjmowanych obecnie lub ostatnio wymienionych poniżej lekach:

- leki hamujące lub modulujące układ odpornościowy (np. cyklosporyna);
- leki stosowane w leczeniu stwardnienia rozsianego, takie jak alemtuzumab, interferon beta, fumaran dimetylu, octan glatirameru, mitoksantron, natalizumab lub teryflunomid;
- leki stosowane w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, takie jak azatiopryna i 6-merkaptopuryna;
- gemfibrozyl stosowany w celu zmniejszenia stężenia tłuszczów lub cholesterolu we krwi;
- kłopidogrel, lek stosowany w zapobieganiu zakrzepom krwi;
- ryfampicyna, antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy i innych ciężkich zakażeń;
- leki zwane inhibitorami monoaminooksydazy stosowane w leczeniu depresji (np. fenelzyna) lub chorobie Parkinsona (np. selegilina);
- leki zmniejszające częstość akcji serca (takie jak beta-blokery lub blokery kanału wapniowego);
- niektóre rodzaje szczepionek; należy unikać stosowania żywych atenuowanych szczepionek w trakcie i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie należy stosować leku Zeposia w okresie ciąży, jeśli pacjentka próbuje zajść w ciążę lub jeśli pacjentka jest kobietą w wieku rozrodczym i nie stosuje skutecznej antykoncepcji. Stosowanie leku Zeposia podczas ciąży może wywrzeć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko. Jeśli pacjentka jest kobietą mogącą zajść w ciążę, lekarz przed rozpoczęciem leczenia lekiem Zeposia poinformuje ją o ryzyku i poprosi o wykonanie testu ciążowego, by upewnić się, że nie jest w ciąży. Pacjentka musi stosować skuteczną antykoncepcję podczas przyjmowania leku Zeposia i przez co najmniej 3 miesiące po przerwaniu jego przyjmowania. Należy zapytać lekarza o niezawodne metody antykoncepcji. Lekarz wręczy pacjentce Kartę informacyjną, na której wyjaśniono, dlaczego pacjentka nie powinna zachodzić w ciążę podczas przyjmowania leku Zeposia.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania leku Zeposia, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi. Lekarz zdecyduje o przerwaniu leczenia (patrz „Przerwanie przyjmowania leku Zeposia” w punkcie 3). Zostanie przeprowadzone specjalistyczne monitorowanie prenatalne.

Karmienie piersią

Pacjentka nie powinna karmić piersią podczas przyjmowania leku Zeposia. Lek Zeposia może przenikać do mleka matki i istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Zeposia nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Zeposia zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek Zeposia zawiera potas

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

3. Jak przyjmować lek Zeposia

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką ilość leku należy przyjąć

Stosowanie leku Zeposia pacjent rozpocznie od małej dawki i stopniowo będzie ją zwiększać, aby ograniczyć ewentualne działanie spowalniające akcję serca.

- Pacjent otrzyma „opakowanie rozpoczynające leczenie”, co ułatwi rozpoczęcie leczenia w ten sposób. Zawiera ono:
 - o 4 jasnoszare kapsułki zawierające po 0,23 mg ozanimodu. Należy przyjmować jedną z nich w dniach leczenia od 1. do 4.
 - o 3 jasnoszare i pomarańczowe kapsułki zawierające 0,46 mg ozanimodu. Należy przyjmować jedną z nich w dniu 5., 6. i 7.
- W dniu 8. i później, po skończeniu „opakowania rozpoczynającego leczenie”, pacjent rozpocznie stosowanie leku z „opakowania podtrzymującego leczenie” z pomarańczowymi kapsułkami, z których każda zawiera zalecaną dawkę 0,92 mg ozanimodu. Pacjent będzie dalej przyjmować regularne leczenie, stosując jedną kapsułkę o mocy 0,92 mg na dobę. Jeśli pacjent ma łagodne lub umiarkowane przewlekłe zaburzenia czynności wątroby, lekarz może zmniejszyć dawkę podtrzymującą do jednej kapsułki 0,92 mg co drugą dobę.

Jak przyjmować lek Zeposia

- Lek Zeposia jest przeznaczony do podawania doustnego.
- Kapsułkę należy połykać w całości.
- Kapsułkę można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Zeposia

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Zeposia należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub udać się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku i niniejszą ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku Zeposia

- W przypadku pominięcia jednej lub więcej dawek w ciągu pierwszych 14 dni stosowania leku Zeposia, należy uzgodnić z lekarzem, jak ponownie rozpocząć leczenie.
- W razie pominięcia przyjęcia dawki po upływie 14 dni stosowania leku Zeposia, należy ją przyjąć jak najszybciej. Jednakże, jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę przez cały dzień, należy pominąć zapomnianą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Zeposia

- Nie należy przerywać przyjmowania leku Zeposia bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.
- Należy porozmawiać z lekarzem o tym, jak ponownie rozpocząć leczenie, jeśli pacjent przestał przyjmować lek Zeposia:
 - na jeden dzień lub więcej w ciągu pierwszych 14. dni leczenia;
 - na więcej niż 7 kolejnych dni między dniem 15. a dniem 28. leczenia;
 - na więcej niż 14 kolejnych dni po dniu 28. leczenia.

Będzie wówczas konieczne ponowne użycie „opakowania rozpoczynającego leczenie”.

Lek Zeposia będzie się utrzymywał w organizmie pacjenta do 3 miesięcy po zakończeniu jego stosowania. W tym okresie liczba białych krwinek (liczba limfocytów) może również pozostawać mała i mogą nadal występować działania niepożądane opisane w tej ulotce (patrz punkt 2 oraz „Możliwe działania niepożądane” w punkcie 4).

Jeśli pacjent uważa, że objawy stwardnienia rozsianego nasiliły się po przerwaniu leczenia lekiem Zeposia, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Należy natychmiast poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent zauważy którekolwiek z wymienionych poniżej ciężkich działań niepożądanych:

- **Często** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób):
 - zmniejszenie częstości akcji serca;
 - zakażenie dróg moczowych;
 - zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi.
- **Niezbyt często** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 osób):
 - reakcje alergiczne – objawy mogą obejmować wysypkę;
 - nieostre widzenie (obrzęk płamki żółtej).
- **Rzadko** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1 000 osób):
 - zakażenie mózgu zwane postępującą leukoencefalopatią wieloogniskową (PML) (patrz punkt 2);
 - uszkodzenie wątroby.

Inne działania niepożądane

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent zauważy którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

- **Bardzo często** (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):
 - zakażenia nosa lub nozdrzy, jamy nosowej, jamy ustnej, gardła lub krtani wywołane przez wirusy;
 - mała liczba pewnego rodzaju białych krwinek zwanych limfocytami.
- **Często** (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób):
 - zapalenie gardła;
 - zakażenie dróg oddechowych spowodowane wirusem (objaw zakażenia płuc);
 - półpasiec;
 - opryszczka pospolita (opryszczka wargowa);
 - ból głowy;
 - zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi;
 - obrzęk, zwłaszcza kostek i stóp, spowodowany zatrzymaniem płynów (obrzęki obwodowe);
 - zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub stężenia bilirubiny w badaniach krwi (objaw zaburzeń czynności wątroby) lub żółte zabarwienie skóry, błony śluzowej bądź oczu, hiperbilirubinemia lub wysokie stężenie bilirubiny we krwi (żółtaczka);
 - nieprawidłowości dotyczące płuc, które mogą powodować duszność.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, w tym wszelkie działania niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Zeposia

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku tekturowym po: „EXP” lub „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
- Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się jakiegokolwiek uszkodzenia lub oznaki świadczące o próbach otwarcia opakowania.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Zeposia

- Substancją czynną leku jest ozanimod.
 - *Zeposia 0,23 mg kapsułki twarde*
Każda kapsułka twarda zawiera 0,23 mg ozanimodu (w postaci chlorowodorku).
 - *Zeposia 0,46 mg kapsułki twarde*
Każda kapsułka twarda zawiera 0,46 mg ozanimodu (w postaci chlorowodorku).
 - *Zeposia 0,92 mg kapsułki twarde*
Każda kapsułka twarda zawiera 0,92 mg ozanimodu (w postaci chlorowodorku).
- Pozostałe składniki to:
 - *Zawartość kapsułki:*
Celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna, kroscarmeloza sodowa, magnezu stearynian.
 - *Otoczka kapsułki:*
 - Każda kapsułka o mocy 0,23 mg zawiera żelatynę, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czarny (E172) i żelaza tlenek czerwony (E172).
 - Każda kapsułka o mocy 0,46 mg zawiera żelatynę, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czarny (E172) i żelaza tlenek czerwony (E172).
 - Każda kapsułka o mocy 0,92 mg zawiera żelatynę, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172) i żelaza tlenek czerwony (E172).
 - *Tusz do nadruku:* żelaza tlenek czarny (E172), szelak, glikol propylenowy, stężony roztwór amoniaku, potasu wodorotlenek.

Jak wygląda lek Zeposia i co zawiera opakowanie

- Zeposia 0,23 mg: Kapsułka twarda leku wielkości 14,3 mm, z jasnoszarym, nieprzejrystym wieczkiem i korpusem z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA” na wieczku i „0,23 mg” na korpusie.
- Zeposia 0,46 mg: Kapsułka twarda leku wielkości 14,3 mm, z pomarańczowym, nieprzejrystym wieczkiem i jasnoszarym, nieprzejrystym korpusem z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA” na wieczku i „0,46 mg” na korpusie.
- Zeposia 0,92 mg: Kapsułka twarda leku wielkości 14,3 mm, z pomarańczowym, nieprzejrystym wieczkiem i korpusem z nadrukowanym czarnym tuszem oznakowaniem „OZA” na wieczku i „0,92 mg” na korpusie.

Wielkości opakowań

- Opakowanie rozpoczynające leczenie typu „portfelik” zawiera 7 kapsułek twardych: 4 kapsułki twarde o mocy 0,23 mg oraz 3 kapsułki twarde o mocy 0,46 mg.
- Opakowanie podtrzymujące leczenie zawiera 28 kapsułek twardych o mocy 0,92 mg lub 98 kapsułek twardych o mocy 0,92 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.

Szczegółowe informacje o tym leku są także dostępne po zeskanowaniu za pomocą smartfonu kodu QR znajdującego się na opakowaniu zewnętrznym. Te same informacje dostępne są pod następującym adresem URL: www.zeposia-eu-pil.com.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących ozanimodu, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

W świetle dostępnych w literaturze danych dotyczących zespołu zapalnego rekonstrukcji immunologicznej (zespół IRIS) oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, PRAC uważa, że związek przyczynowy między ozanimodem a IRIS jest co najmniej uzasadnioną możliwością. PRAC stwierdził, że informacje o produkcie zawierające ozanimod powinny zostać odpowiednio zmienione.

Komitety CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących ozanimodu CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną ozanimod pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitety CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.