

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Zeposia 0,23 mg tvrdé kapsuly  
Zeposia 0,46 mg tvrdé kapsuly  
Zeposia 0,92 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Zeposia 0,23 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje ozanimodiu-chlorid, čo zodpovedá 0,23 mg ozanimodu.

### Zeposia 0,46 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje ozanimodiu-chlorid, čo zodpovedá 0,46 mg ozanimodu.

### Zeposia 0,92 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje ozanimodiu-chlorid, čo zodpovedá 0,92 mg ozanimodu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

### Zeposia 0,23 mg tvrdé kapsuly

Svetlosivá, nepriehľadná tvrdá kapsula, 14,3 mm, s čiernou potlačou „OZA“ na viečku kapsuly a „0,23 mg“ na tele kapsuly.

### Zeposia 0,46 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula so svetlosivým, nepriehľadným telom a oranžovým nepriehľadným viečkom, 14,3 mm, s čiernou potlačou „OZA“ na viečku kapsuly a „0,46 mg“ na tele kapsuly.

### Zeposia 0,92 mg tvrdé kapsuly

Oranžová, nepriehľadná tvrdá kapsula, 14,3 mm, s čiernou potlačou „OZA“ na viečku kapsuly a „0,92 mg“ na tele kapsuly.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Skleróza multiplex

Zeposia je indikovaná dospelým pacientom na liečbu relaps-remitujúcej sklerózy multiplex (*relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS), s aktívnym ochorením, ktoré je stanovené na základe klinických parametrov alebo zobrazovacích vyšetrení.

#### Ulcerózna kolitída

Zeposia je indikovaná dospelým pacientom na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy (*ulcerative colitis*, UC), u ktorých došlo k nedostatočnej odpovedi, strate odpovede alebo ktorí netolerovali buď konvenčnú liečbu alebo biologické liečivo.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s liečbou sklerózy multiplex (*multiple sclerosis*, MS) alebo ulceróznej kolitídy (UC).

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 0,92 mg ozanimodu jedenkrát denne.

Požadovaný režim zvyšovania úvodnej dávky ozanimodu od 1. dňa po 7. deň je uvedený nižšie v tabuľke 1. Po 7-dňovom zvyšovaní dávky sa počínajúc 8. dňom podáva dávka 0,92 mg jedenkrát denne.

**Tabuľka 1: Režim zvyšovania dávky**

1. – 4. deň	0,23 mg jedenkrát denne
5. – 7. deň	0,46 mg jedenkrát denne
8. deň a nasledujúce dni	0,92 mg jedenkrát denne

#### *Obnovenie liečby po jej prerušení*

Rovnaký režim zvyšovania dávky, ako je opísaný v tabuľke 1, sa odporúča v prípade prerušenia liečby:

- na 1 alebo viac dní počas prvých 14 dní liečby,
- na viac ako 7 po sebe nasledujúcich dní medzi 15. a 28. dňom liečby,
- na viac ako 14 po sebe nasledujúcich dní po 28. dni liečby.

Ak je prerušenie liečby kratšie ako je uvedené vyššie, v liečbe sa má pokračovať ďalšou plánovanou dávkou.

#### Osobitné populácie

##### *Dospelí vo veku nad 55 rokov a populácia starších pacientov*

K dispozícii sú len obmedzené údaje o pacientoch s RRMS vo veku > ako 55 rokov a pacientoch s UC vo veku ≥ 65 rokov. U pacientov vo veku nad 55 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

U pacientov s MS vo veku nad 55 rokov a u pacientov s UC vo veku nad 65 rokov je hlavne pri dlhodobej liečbe potrebná opatrnosť, vzhľadom na dostupnosť obmedzených údajov a možné zvýšené riziko nežiaducich reakcií v tejto populácii (pozri časti 5.1 a 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

### *Porucha funkcie pečene*

Pacientom s miernou alebo stredne ťažkou chronickou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A alebo B) sa odporúča dokončiť 7-dňový režim zvyšovania dávky a potom užívať 0,92 mg raz za dva dni (pozri časť 5.2).

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa ozanimodom nehodnotil. Preto nesmú byť pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) ozanimodom liečení (pozri časti 4.3 a 5.2).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Zeposie u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Kapsuly sa môžu užiť s jedlom alebo bez jedla.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Imunodeficientný stav (pozri časť 4.4).
- Pacienti, u ktorých sa v uplynulých 6 mesiacoch vyskytli infarkt myokardu (*myocardial infarction*, MI), nestabilná angína pectoris, mozgová porážka, tranzitórny ischemický atak (*transient ischaemic attack*, TIA), dekompenzácia srdcového zlyhávania s potrebou hospitalizácie alebo srdcové zlyhávanie triedy III/IV podľa *New York Heart Association* (NYHA).
- Pacienti s atrioventrikulárnym (*atrioventricular*, AV) blokom druhého stupňa typu II alebo AV blokom tretieho stupňa alebo syndrómom chorého sínusu alebo s týmito ochoreniami v anamnéze, pokiaľ nemajú funkčný kardiostimulátor.
- Závažné aktívne infekcie, aktívne chronické infekcie ako sú hepatitída a tuberkulóza (pozri časť 4.4).
- Aktívne malignity.
- Ťažká porucha funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C).
- Počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 4.6).

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Bradyarytmia

#### *Začatie liečby ozanimodom*

Pred začatím liečby ozanimodom je potrebné urobiť u všetkých pacientov elektrokardiogram (EKG) na zistenie prítomnosti akýchkoľvek už existujúcich srdcových ochorení. U pacientov s určitými už existujúcimi ochoreniami sa odporúča monitorovanie počas prvej dávky (pozri nižšie).

Začatie liečby ozanimodom môže viesť k prechodnému zníženiu srdcovej frekvencie (*heart rate*, HR) (pozri časti 4.8 a 5.1), a preto sa má na dosiahnutie udržiavacej dávky (0,92 mg) na 8. deň dodržať počiatočný režim zvyšovania dávky (pozri časť 4.2).

Po začatí liečby ozanimodom v dávke 0,23 mg začal pokles HR vo 4. hodine, s najväčším priemerným poklesom v 5. hodine a s návratom k východiskovým hodnotám v 6. hodine. Pri pokračujúcom zvyšovaní dávky nedošlo k žiadnemu klinicky podstatnému poklesu HR. Nepozoroval sa pokles HR pod 40 tepov za minútu. V prípade potreby je možné zvrátiť pokles HR indukovaný ozanimodom parenterálnym podaním atropínu alebo izoprenalínu.

U pacientov liečených betablokátormi alebo blokátormi kalciového kanála (napr. diltiazem alebo verapamil) je pri začatí liečby ozanimodom z dôvodu možného prídavného účinku znižovať HR potrebná opatrnosť. Liečbu betablokátormi a blokátormi kalciového kanála je možné začať u pacientov, ktorí dostávajú stabilné dávky ozanimodu. Súbežné podanie ozanimodu pacientom liečeným betablokátormi v kombinácii s blokátormi kalciového kanála sa neskúmalo (pozri časť 4.5).

*Monitorovanie pacientov s určitými už existujúcimi srdcovými ochoreniami pri prvej dávke*  
Vzhľadom na riziko prechodného poklesu HR pri začatí liečby ozanimodom sa u pacientov s pokojovou HR < 55 tepov/min, AV blokom druhého stupňa [Mobitz typ I] alebo infarktom myokardu, či srdcovým zlyhávaním v anamnéze odporúča pri prvej dávke počas 6 hodín sledovanie s ohľadom na prejavy a príznaky symptomatickej bradykardie (pozri časť 4.3).

U pacientov sa má počas tohto 6-hodinového obdobia sledovať pulz a krvný tlak, s meraním každú hodinu. Pred začatím a na záver tohto 6-hodinového obdobia sa odporúča urobiť EKG.

Dodatočné sledovanie pacientov sa odporúča v prípade, ak po 6 hodinách po podaní dávky je:

- srdcová frekvencia menej než 45 tepov/min;
- hodnota srdcovej frekvencie po podaní dávky najnižšia, čo naznačuje, že k najväčšiemu poklesu HR ešte pravdepodobne nedošlo;
- dôkaz novovzniknutého AV bloku druhého alebo vyššieho stupňa podľa EKG urobeného po 6 hodinách po podaní dávky;
- QTc interval  $\geq$  500 ms.

V týchto prípadoch sa musí začať s vhodnými opatreniami a pokračovať v sledovaní, kým prejavy/nálezky nevymiznú. Ak sa vyžaduje lekárske ošetrenie, sledovanie musí pokračovať aj cez noc, a 6-hodinové sledovacie obdobie sa musí zopakovať po druhej dávke ozanimodu.

*Pred začatím liečby ozanimodom je potrebné získať pre nasledujúcich pacientov vyjadrenie kardiológa, aby sa rozhodlo, či je možné bezpečne začať liečbu ozanimodom a aby sa mohol určiť najvhodnejší postup sledovania:*

- zástava srdca v anamnéze, mozgovocievne ochorenie, nekontrolovaná hypertenzia alebo závažné neliečené spánkové apnoe, opakované synkopy alebo symptomatická bradykardia v anamnéze;
- už existujúce významné predĺženie QT intervalu (QTc viac ako 500 ms) alebo iné riziká predĺženia QT intervalu, a pacienti, ktorí sú liečení inými liekmi ako betablokátormi a blokátormi kalciového kanála, ktoré môžu potencovať bradykardiu;
- pacienti liečení antiarytmikami triedy Ia (napr. chinidín, dizopyramid) alebo triedy III (napr. amiodarón, sotalol), ktoré boli u pacientov s bradykardiou spojené s prípadmi torsades de pointes, sa v súvislosti s ozanimodom neskúmali.

### Pečeňové funkcie

U pacientov liečených ozanimodom sa môže vyskytnúť zvýšenie hladín aminotransferáz (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby ozanimodom majú byť k dispozícii hodnoty aminotransferáz a bilirubínu z nedávneho obdobia (t. j. posledných 6 mesiacov). Ak nie sú prítomné klinické príznaky, majú sa sledovať hodnoty aminotransferáz a bilirubínu v liečebných mesiacoch 1, 3, 6, 9 a 12, a následne pravidelne. Ak hladina pečeňových aminotransferáz stúpne nad 5-násobok ULN, má sa zaviesť častejšie sledovanie. Ak sa potvrdí zvýšenie hladín pečeňových aminotransferáz nad 5-násobok ULN, liečba ozanimodom sa má prerušiť a môže sa obnoviť, až keď sa hodnoty pečeňových aminotransferáz znormalizujú.

Ak sa u pacientov rozvinú príznaky naznačujúce dysfunkciu pečene, ako sú nevysvetliteľná nauzea, vracanie, bolesť brucha, únava, anorexia alebo zožltnutie a/alebo tmavý moč, je potrebné skontrolovať hodnoty pečeňových enzýmov a ak sa potvrdí významná porucha funkcie pečene, liečba ozanimodom sa musí prerušiť. Obnovenie liečby bude závisieť od toho, či sa stanoví iná príčina poruchy funkcie

pečene a od prínosov obnovenia liečby pre pacienta v porovnaní s rizikami návratu pečenej dysfunkcie.

U pacientov s už existujúcim pečenej ochorením je pri užívaní ozanimodu zvýšené riziko elevácie pečenej enzýmov (pozri časť 4.2).

Použitie ozanimodu sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) neskúmalo a ozanimod sa u týchto pacientov nesmie používať (pozri časť 4.3).

#### Imunosupresívne účinky

Ozanimod má imunosupresívny účinok, ktorý pacientov predisponuje na riziko infekcie, vrátane oportúnnych infekcií, a môže zvýšiť riziko rozvoja malignít, vrátane kožných malignít. Lekári majú pacientov dôkladne sledovať, najmä tých so súbežnými ochoreniami alebo známymi faktormi, ako je predchádzajúca imunosupresívna liečba. V prípade podozrenia na toto riziko má lekár na individuálnej báze zvážiť ukončenie liečby (pozri časť 4.3)

#### Infekcie

Ozanimod spôsobuje priemerne zníženie počtu lymfocytov v periférnej krvi na približne 45 % východiskových hodnôt, z dôvodu reverzibilnej retencie lymfocytov v lymfoidných tkanivách. Preto môže ozanimod zvýšiť náchylnosť na infekcie (pozri časť 4.8).

Pred začatím liečby ozanimodom má byť k dispozícii kompletný krvný obraz (*complete blood cell count*, CBC), vrátane počtu lymfocytov z nedávneho obdobia (t. j. z predchádzajúcich 6-tich mesiacov alebo po ukončení predchádzajúcej liečby MS alebo UC).

Počas liečby sa tiež odporúča pravidelné sledovanie CBC. Ak sa potvrdí absolútny počet lymfocytov  $< 0,2 \times 10^9/l$ , má to viesť k prerušeniu liečby ozanimodom, až kým hodnoty nedosiahnu  $> 0,5 \times 10^9/l$ , kedy je možné zvážiť obnovenie liečby.

Začiatok podávania ozanimodu sa má u pacientov s aktívnou infekciou odložiť až do vyliečenia infekcie.

Pacienti majú byť poučení, aby okamžite hlásili svojmu lekárovi príznaky infekcie. U pacientov s príznakmi infekcie počas liečby sa majú prijať účinné diagnostické a liečebné postupy. Ak sa u pacienta vyvinie vážna infekcia, má sa zvážiť prerušenie liečby ozanimodom.

Keďže eliminácia ozanimodu po ukončení liečby môže trvať až 3 mesiace, sledovanie s ohľadom na prejavy infekcie má počas tohto obdobia pokračovať.

#### Predchádzajúca a súbežná liečba protinádorovými, nesteroidnými imunosupresívnymi alebo imunomodulačnými terapiami

V klinických štúdiách MS a UC neboli pacientom liečeným ozanimodom súbežne podávané protinádorové, nesteroidné imunosupresívne (napr. azatioprín a 6-merkaptopurín v prípade UC) alebo imunomodulačné terapie používané pre liečbu MS a UC. Predpokladá sa, že súbežné použitie ozanimodu a ktorejkoľvek z týchto terapií zvyšuje riziko imunosupresie a je potrebné sa mu vyhnúť.

V klinických štúdiách UC bolo súbežné použitie kortikosteroidov dovoľené a nezдалo sa, že by ovplyvnilo bezpečnosť a účinnosť ozanimodu, dlhodobé údaje o súbežnom použití ozanimodu a kortikosteroidov sú však stále obmedzené. Pri prechodu z imunosupresívnych liekov na ozanimod sa musí vziať do úvahy polčas a spôsob účinku, aby sa predišlo prídavnému imunitnému účinku a zároveň sa v rovnakom čase minimalizovalo riziko reaktívacie ochorenia.

Po ukončení liečby interferónom (INF) sa vo všeobecnosti môže liečba ozanimodom začať okamžite.

## Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML)

PML je oportúnna vírusová infekcia mozgu spôsobená vírusom John Cunningham (*John Cunningham virus*, JCV), ktorá typicky postihuje imunokompromitovaných pacientov a môže viesť k smrti alebo ťažkému postihnutiu. PML sa hlásila u pacientov liečených modulátormi receptora S1P vrátane ozanimodu a pri iných terapiách MS a UC. Infekcia JCV s následkom PML bola asociovaná s niektorými rizikovými faktormi (napr. polyterapia imunosupresívami, vážne imunokompromitovaní pacienti). Typické príznaky spojené s PML sú rozličné, napredujú počas dní až týždňov a zahŕňajú progresívnu slabosť jednej strany tela alebo nemotornosť končatín, poruchy videnia, a zmeny v myslení, pamäti a orientácii, ktoré vedú k zmätenosti a zmenám osobnosti.

Lekári majú venovať zvýšenú pozornosť klinickým príznakom alebo nálezom na MRI poukazujúcim na PML. Nálezy na MRI môžu byť zjavné ešte pred objavením sa klinických prejavov a príznakov. Ak existuje podozrenie na PML, liečba ozanimodom sa má odložiť, pokiaľ sa PML nevytlúči. Ak sa PML potvrdí, má sa liečba ozanimodom ukončiť.

### Očkovanie

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinnosti a bezpečnosti vakcinácie u pacientov užívajúcich ozanimod. Počas liečby a 3 mesiace po liečbe ozanimodom je potrebné vyhnúť sa použitiu živých atenuovaných vakcín.

Ak je očkovanie živými atenuovanými vakcínami nutné, majú sa podať najmenej 1 mesiac pred začatím liečby ozanimodom. Pred začatím liečby ozanimodom sa u pacientov bez zdokumentovanej imunity voči vírusu varicella zoster (*varicella zoster virus*, VZV) odporúča očkovanie proti VZV.

### Kožné novotvary

Polovica novotvarov hlásených pri liečbe ozanimodom vo fáze 3 kontrolovaných klinických štúdií MS pozostávala z nemelánomových kožných malignít, pričom najčastejšie sa vyskytujúcim kožným novotvarom bol bazocelulárny karcinóm, ktorý bol hlásený s podobnou mierou výskytu v kombinovaných skupinách s ozanimodom (0,2 %, 3 pacienti) a IFN  $\beta$ -1a (0,1 %, 1 pacient).

U pacientov liečených ozanimodom v kontrolovaných klinických štúdiách UC sa u jedného pacienta (0,2 %) v indukčnej fáze liečby objavil skvamocelulárny karcinóm kože a bazocelulárny karcinóm sa objavil u jedného pacienta (0,4 %) v udržiavacej fáze liečby. U pacientov, ktorým sa podávalo placebo, sa neobjavili žiadne prípady.

Keďže existuje potenciálne riziko vzniku kožných malignít, pacienti liečení ozanimodom musia byť opatrní pri expozícii slnečnému žiareniu bez ochrany. Títo pacienti nesmú dostávať súbežnú fototerapiu s UV-B-žiarením alebo PUVA-fotochemoterapiu.

### Edém makuly

Pri liečbe ozanimodom sa u pacientov s už existujúcimi rizikovými faktormi alebo s komorbiditami pozoroval edém makuly s príznakmi poruchy zraku alebo bez nich (pozri časť 4.8).

U pacientov s uveitídou alebo diabetes mellitus v anamnéze alebo základným/súbežným ochorením sietnice existuje zvýšené riziko vzniku edému makuly (pozri časť 4.8). Odporúča sa, aby pacienti s diabetes mellitus, uveitídou alebo ochorením sietnice v anamnéze podstúpili pred začatím liečby ozanimodom oftalmologické vyšetrenie a počas liečby absolvovali následné kontroly.

Pacientov s príznakmi poruchy zraku poukazujúcimi na edém makuly je potrebné vyšetriť a v prípade potvrdenia edému sa má liečba ozanimodom ukončiť. Pri rozhodovaní o tom, či sa má po úprave stavu liečba ozanimodom obnoviť, je potrebné vziať do úvahy potenciálne prínosy a riziká pre jednotlivého pacienta.

## Syndróm posteriornej reverzibilnej encefalopatie (*posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*)

PRES je syndróm charakterizovaný náhlym vznikom silnej bolesti hlavy, zmätenosti, záchvatov a straty zraku. Príznaky PRES sú zvyčajne reverzibilné, ale môžu vyústiť do ischemickej mozgovej porážky alebo mozgového krvácania. V kontrolovaných klinických skúšaníach MS s ozanimodom bol hlásený jeden prípad u pacienta so syndrómom Guillain-Barré. Ak vznikne podozrenie na PRES, liečba ozanimodom sa má ukončiť.

### Účinky na krvný tlak

V kontrolovaných klinických štúdiách s MS a UC bola hypertenzia hlásená častejšie u pacientov liečených ozanimodom ako u pacientov liečených IFN  $\beta$ -1a IM (MS) alebo placebom (UC), a u pacientov, ktorí súbežne dostávali ozanimod a SSRI alebo SNRI (pozri časť 4.8). Počas liečby ozanimodom musí byť krvný tlak pravidelne monitorovaný.

### Respiračné účinky

U pacientov s ťažkým respiračným ochorením, pľúcnou fibrózou a chronickou obštrukčnou chorobou pľúc sa má ozanimod podávať s opatrnosťou.

### Súbežne podávané lieky

Súbežné podanie ozanimodu s inhibítormi monoaminoxidázy (*monoamine oxidase, MAO*) alebo induktorom CYP2C8 (rifampicínom) sa neodporúča (pozri časť 4.5).

### Ženy vo fertilnom veku

Z dôvodu rizika pre plod je ozanimod kontraindikovaný počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu. Pred začatím liečby musia byť ženy vo fertilnom veku informované o tomto riziku pre plod, musia mať negatívny tehotenský test a musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 3 mesiacov po ukončení liečby (pozri časti 4.3 a 4.6 a informácie obsiahnuté v zozname pre zdravotníckeho pracovníka).

### Návrat (rebound) aktivity ochorenia MS po ukončení liečby ozanimodom

Po ukončení liečby iným modulátorom S1P receptora (*sphingosine 1-phosphate receptor*) boli vzácne hlásené prípady závažnej exacerbácie ochorenia, vrátane návratu (rebound) choroby. Po prerušení liečby ozanimodom sa má zvážiť možnosť závažnej exacerbácie ochorenia. Pacientov je po ukončení liečby ozanimodom potrebné sledovať s ohľadom na relevantné prejavy novej závažnej exacerbácie alebo návratu vysokej aktivity ochorenia a v prípade potreby je potrebné zaviesť primeranú liečbu.

### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Účinok inhibítorov proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) na ozanimod

Súbežné podanie ozanimodu s cyklosporínom, silným inhibítorom BCRP, nemalo žiadnen účinok na expozíciu ozanimodu a jeho hlavných aktívnych metabolitov (CC112273 a CC1084037).

### Účinnok inhibítorov CYP2C8 na ozanimod

Súbežné podanie gemfibrozilu (silného inhibítora CYP2C8) v dávke 600 mg dvakrát denne v ustálenom stave a jednorazovej dávky 0,46 mg ozanimodu zvýšilo expozíciu (AUC) hlavných aktívnych metabolitov približne o 47 % až 69 %. Pri súbežnom podaní ozanimodu so silnými inhibítormi CYP2C8 (napr. gemfibrozilom, klopido-grelom) je potrebná opatrnosť.

### Účinnok induktorov CYP2C8 na ozanimod

Súbežné podanie rifampicínu (silného induktora CYP3A a P-gp, a stredne silného induktora CYP2C8) v dávke 600 mg jedenkrát denne v ustálenom stave a jednorazovej dávky 0,92 mg ozanimodu znížilo expozíciu (AUC) hlavných aktívnych metabolitov približne o 60 % cestou indukcie CYP2C8, čo môže viesť k zníženej klinickej odpovedi. Súbežné podanie induktorov CYP2C8 (napr. rifampicínu) s ozanimodom sa neodporúča (pozri časť 4.4).

### Účinnok inhibítorov monoaminoxidázy (MAO) na ozanimod

Potenciál klinickej interakcie s inhibítormi MAO sa neskúmal. Avšak súbežné použitie s inhibítormi MAO-B môže znížiť expozíciu hlavných aktívnych metabolitov a viesť k zníženej klinickej odpovedi. Súbežné podanie inhibítorov MAO (napr. selegilínu, fenelzínu) s ozanimodom sa neodporúča (pozri časť 4.4).

### Účinnok ozanimodu na lieky spomaľujúce srdcovú frekvenciu alebo atrioventrikulárne vedenie (napr. betablokátory alebo blokátory kalciového kanála)

Ozanimod v jednorazovej dávke 0,23 mg spolu s dlhodobou pôsobiacim propranololom 80 mg jedenkrát denne alebo diltiazemom 240 mg jedenkrát denne v ustálenom stave nevedol u zdravých osôb k žiadnym dodatočným klinicky významným zmenám srdcovej frekvencie ani PR intervalu v porovnaní s podaním propranololu alebo diltiazemu samostatne. U pacientov liečených betablokátorami alebo blokátormi kalciového kanála je pri začatí liečby ozanimodom potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4). Pacienti liečení inými bradykardizujúcimi liekmi a antiarytmikami (ktoré boli u pacientov s bradykardiou spojené s prípadmi torsades de pointes) sa v súvislosti s ozanimodom neskúmali.

### Očkovanie

Počas liečby a až do 3 mesiacov po liečbe ozanimodom môže byť očkovanie menej účinné. Použitie živých atenuovaných vakcín môže byť rizikom pre vznik infekcií a preto je potrebné vyhnúť sa mu počas liečby a až do 3 mesiacov po liečbe ozanimodom (pozri časť 4.4).

### Protinádorové, imunomodulačné alebo nesteroidné imunosupresívne terapie

Z dôvodu rizika prídavných účinkov na imunitný systém sa protinádorové, imunomodulačné alebo nesteroidné imunosupresívne terapie nemajú podávať súbežne (pozri časti 4.3 a 4.4).

### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Zeposia je kontraindikovaná u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.3). Preto pred začatím liečby u žien vo fertilnom veku musí byť k dispozícii negatívny výsledok tehotenského testu a týmto ženám musí byť poskytnuté poradenstvo ohľadom závažného rizika pre

plod. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby ozanimodom a až do 3 mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.4).

V zozname pre zdravotníckeho pracovníka sú uvedené zvláštne opatrenia. Tieto opatrenia sa musia vykonať predtým, ako sa ozanimod predpíše pacientkam a musia sa dodržiavať počas liečby.

Pri ukončení liečby ozanimodom kvôli plánovaniu tehotenstva je potrebné brať do úvahy možný návrat aktivity ochorenia (pozri časť 4.4).

### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití ozanimodu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane straty plodu a anomálií, najmä malformácií krvných ciev, generalizovaného edému (anasarka) a chybného postavenia semenníkov a stavcov (pozri časť 5.3). Je známe, že sfingozín-1-fosfát je zapojený do tvorby ciev počas embryogenézy (pozri časť 5.3).

Z toho dôvodu je Zeposia počas tehotenstva kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Podávanie Zeposie sa má ukončiť 3 mesiace pred plánovaním tehotenstva (pozri časť 4.4). Ak žena otehotnie počas liečby, liečba Zeposiou sa musí ukončiť. Žene je potrebné poskytnúť poradenstvo ohľadom rizika škodlivých účinkov na plod spojených s liečbou a má byť sonograficky vyšetrená.

### Dojčenie

Ozanimod/metabolity sa u liečených zvierat počas laktácie vylučujú do mlieka (pozri časť 5.3). Vzhľadom na možné riziko závažných nežiaducich reakcií na ozanimod/metabolity u dojčiat, nemajú ženy liečené ozanimodom dojčiť.

### Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitu u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa žiadne vedľajšie účinky na fertilitu nepozorovali (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Zeposia nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami (> 5 %) v kontrolovaných časových úsekoch klinických štúdií MS a UC u dospelých sú nazofaryngitída, zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT) a zvýšenie hladiny gamaglutamyltransferázy (GGT).

Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby boli spojené s eleváciou hladín pečeňových enzýmov (1,1 %) v klinických štúdiách MS. Zvýšenia hladín pečeňových enzýmov vedúce k ukončeniu liečby sa vyskytli u 0,4 % pacientov, v kontrolovaných klinických štúdiách UC. Celkový bezpečnostný profil bol u pacientov so sklerózou multiplex a ulceróznou kolitídou podobný.

### Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie pozorované u pacientov liečených ozanimodom sú zoradené podľa tried orgánových systémov (*system organ class*, SOC) a frekvencie všetkých nežiaducich reakcií. Pri každom SOC a skupine frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ).

**Tabuľka 2: Súhrn nežiaducich reakcií hlásených v klinických štúdiách MS a UC**

SOC	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Nazofaryngitída
	Časté	Faryngitída, vírusové infekcie dýchacej sústavy, infekcie močovej sústavy*, herpes zoster, herpes simplex
	Zriedkavé	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Lymfopénia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť (vrátane vyrážky a urtikárie*)
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
Poruchy oka	Menej časté	Edém makuly**
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Bradykardia*
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia*†, ortostatická hypotenzia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšená hladiny alanínaminotransferázy, zvýšená hladiny gamaglutamyltransferázy, zvýšená hladina bilirubínu, abnormálne výsledky testov pľúcnych funkcií***

\*Najmenej jedna z týchto nežiaducich reakcií bola hlásená ako závažná.

† Zahŕňa hypertenziu, esenciálnu hypertenziu a zvýšený krvný tlak (pozri časť 4.4).

\*\* u pacientov s už existujúcimi faktormi (pozri časť 4.4)

\*\*\*vrátane zníženého výsledku testov pľúcnych funkcií, abnormálnych výsledkov spirometrie, zníženej úsilnej vitálnej kapacity, zníženej difúznej kapacity oxidu uhľoňatého, zníženého úsilného expiračného objemu

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov*

V klinických štúdiách MS sa vyskytlo zvýšenie ALT až 5-násobne nad hornú hranicu normy (*upper limit of normal*, ULN) alebo vyššie u 1,6 % pacientov liečených ozanimodom 0,92 mg a u 1,3 % pacientov na liečbe IFN  $\alpha$  -1a i.m. Zvýšenie na 3-násobok ULN alebo vyššie sa vyskytlo u 5,5 % pacientov na ozanimode a u 3,1 % pacientov na IFN  $\alpha$  -1a i.m. Medián času do 3-násobného zvýšenia ULN bol 6 mesiacov. Väčšina (79 %) pokračovala v liečbe ozanimodom s návratom hodnôt na < 3-násobok ULN v priebehu približne 2 – 4 týždňov. Liečba ozanimodom bola ukončená kvôli potvrdenému zvýšeniu väčšiemu ako 5-násobok ULN. Celkovo bola miera ukončenia liečby kvôli zvýšeniu pečeňových enzýmov 1,1 % pacientov s MS na ozanimode 0,92 mg a 0,8 % pacientov na IFN  $\alpha$  -1a i.m.

V klinických štúdiách UC sa počas indukčnej fázy liečby vyskytli zvýšenia ALT až 5-násobok ULN alebo vyššie u 0,9 % pacientov liečených ozanimodom v dávke 0,92 mg a u 0,5 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo a počas udržiavacej fázy liečby sa zvýšenia vyskytli u 0,9 % pacientov liečených ozanimodom 0,92 mg a u žiadneho z pacientov s placebom. Počas indukčnej fázy liečby sa zvýšenia ALT na 3-násobok ULN alebo vyššie vyskytli u 2,6 % pacientov s UC liečených ozanimodom v dávke 0,92 mg a u 0,5 % pacientov s placebom a počas udržiavacej fázy liečby u 2,3 % pacientov liečených ozanimodom v dávke 0,92 mg a u žiadneho z pacientov s placebom. V kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách UC väčšina (96 %) pacientov s hladinami ALT vyššími ako 3-násobok ULN pokračovala v liečbe ozanimodom, s návratom hodnôt na menej ako 3-násobok ULN v priebehu približne 2 až 4 týždňov.

Celkovo bola miera ukončenia liečby z dôvodu zvýšenia pečeňových enzýmov u 0,4 % pacientov liečených ozanimodom v dávke 0,92 mg a u pacientov, ktorí v kontrolovaných klinických štúdiách UC dostávali placebo nedošlo k ukončeniu liečby.

#### *Bradarytmia*

Po úvodnej dávke ozanimodu 0,23 mg sa najväčšie priemerné zníženie HR v sede/v ľahu oproti východiskovej hodnote vyskytlo v 5. hodine počas 1. dňa (pokles o 1,2 tepov za minútu v klinických štúdiách MS a o 0,7 tepov za minútu v klinických štúdiách UC), s návratom k východiskovej hodnote v 6. hodine. Pri pokračujúcom zvyšovaní dávky nedošlo k žiadnemu klinicky podstatnému poklesu HR.

V klinických štúdiách MS bola bradykardia hlásená u 0,5 % pacientov liečených ozanimodom oproti 0 % pacientov liečených IFN  $\alpha$ -1a i.m. v deň začatia liečby (1. deň). Po 1. dni bol výskyt bradykardie 0,8 % pacientov na ozanimode oproti 0,7 % pacientov na IFN  $\alpha$ -1a i.m. (pozri časť 5.1). Pacienti, u ktorých sa vyskytla bradykardia, boli vo všeobecnosti asymptomatickí. Srdcová frekvencia pod 40 úderov za minútu nebola pozorovaná.

V klinických štúdiách MS bol atrioventrikulárny blok 1. stupňa hlásený u 0,6 % (5/882) pacientov liečených ozanimodom oproti 0,2 % (2/885) pacientov liečených IFN  $\beta$ -1a i.m. Z prípadov hlásených s ozanimodom bolo 0,2 % hlásených 1. deň a 0,3 % po prvom dni.

V klinických štúdiách UC bola počas indukčnej fázy liečby hlásená bradykardia v deň začatia liečby (1. deň) u 0,2 % pacientov liečených ozanimodom a pacientov liečených placebom nebola hlásená. Po 1. dni bola bradykardia hlásená u 0,2 % pacientov liečených ozanimodom. Počas udržiavacej fázy liečby bradykardia nebola hlásená.

#### *Zvýšený krvný tlak*

V klinických štúdiách MS bol priemerný vzostup systolického tlaku u pacientov liečených ozanimodom približne o 1 – 2 mmHg oproti pacientom liečených IFN  $\beta$ -1a i.m. a vzostup diastolického tlaku približne o 1 mmHg oproti IFN  $\beta$ -1a i.m. Vzostup systolického tlaku sa prvýkrát zistil približne po 3 mesiacoch od začatia liečby a počas liečby zostal stabilný.

Udalosti spojené s hypertenziou (hypertenzia, esenciálna hypertenzia a zvýšenie krvného tlaku) boli hlásené ako nežiaduca reakcia u 4,5 % pacientov liečených ozanimodom 0,92 mg a u 2,3 % pacientov liečených IFN  $\beta$ -1a i.m.

V klinických štúdiách s UC bol počas indukčnej fázy priemerný vzostup systolického tlaku u pacientov liečených ozanimodom približne o 1,4 mmHg oproti pacientom liečených placebom (3,7 oproti 2,3 mm Hg) a v prípade diastolického tlaku to bolo o 1,7 mmHg (2,3 oproti 0,6 mmHg). Počas udržiavacej fázy bol priemerný vzostup systolického tlaku u pacientov liečených ozanimodom približne o 3,6 mmHg oproti pacientom liečených placebom (5,1 oproti 1,5 mm Hg) a v prípade diastolického tlaku to bolo o 1,4 mmHg (2,2 oproti 0,8 mmHg).

Počas indukčnej fázy sa hypertenzia ako nežiaduca reakcia hlásila u 1,2 % pacientov liečených ozanimodom v dávke 0,92 mg a u pacientov liečených placebom nebola hlásená. Počas udržiavacej fázy liečby sa hypertenzia hlásila u 2,2 % pacientov v oboch liečebných ramenách. Hypertenzná kríza sa hlásila u dvoch pacientov liečených ozanimodom, ktorí sa zotavili bez prerušenia liečby a u jedného pacienta s placebom.

#### *Zníženie počtu lymfocytov v krvi*

Počet lymfocytov nižší ako  $0,2 \times 10^9/l$  malo v klinických štúdiách so MS 3,3 % pacientov a v kontrolovaných klinických štúdiách s UC 3 % pacientov, vo všeobecnosti s úpravou na hodnoty vyššie ako  $0,2 \times 10^9/l$  počas zotrvania na liečbe ozanimodom.

#### *Infekcie*

V klinických štúdiách MS bola celková miera infekcií (35 %) pri ozanimode 0,92 mg podobná ako pri IFN  $\alpha$ -1a i.m. Celková miera závažných infekcií v klinických štúdiách so MS bola podobná pri ozanimode (1 %) a IFN  $\alpha$ -1a i.m. (0,8 %).

V klinických štúdiách UC bola celková miera infekcií a miera závažných infekcií počas indukčnej fázy u pacientov liečených ozanimodom alebo placebo podobná (9,9 % oproti 10,7 % pre celkovú mieru infekcií a 0,8 % oproti 0,4 % pre mieru závažných infekcií). Počas udržiavacej fázy bola celková miera infekcií u pacientov liečených ozanimodom vyššia ako u pacientov liečených placebo (23 % oproti 12 %) a miera závažných infekcií bola podobná (0,9 % oproti 1,8 %).

Ozanimod zvýšil riziko herpetických infekcií, infekcií horných dýchacích ciest a infekcií močových ciest.

#### *Herpesové infekcie*

V klinických štúdiách MS bol herpes zoster hlásený ako nežiaduca reakcia u 0,6 % pacientov liečených ozanimodom v dávke 0,92 mg a u 0,2 % pacientov na IFN  $\alpha$ -1a i.m.

V klinických štúdiách UC bol v indukčnej fáze hlásený herpes zoster u 0,4 % pacientov, ktorým bol podávaný ozanimod v dávke 0,92 mg a nebol hlásený u žiadneho z pacientov s placebo. V udržiavacej fáze bol herpes zoster hlásený u 2,2 % pacientov, ktorým bol podávaný ozanimod v dávke 0,92 mg a u 0,4 % pacientov s placebo. Žiaden z prípadov nebol závažný ani diseminovaný.

#### *Respiračný systém*

Pri liečbe ozanimodom boli pozorované menšie, na dávke závislé zníženia úsilného expiračného objemu v prvej sekunde (*forced expiratory volume on first second*, FEV1) a úsilnej vitálnej kapacity (*forced vital capacity*, FVC). V klinických štúdiách MS bol medián zmeny oproti východiskovej hodnote FEV1 (FVC) v 3. a 12. mesiaci liečby v skupine s ozanimodom 0,92 mg -0,07 l a - 0,1 l (- 0,05 l a - 0,065 l), v uvedenom poradí, s malými zmenami oproti východiskovej hodnote v skupine s IFN  $\beta$ -1a (FEV1: - 0,01 l a - 0,04 l, FVC: 0,00 l a - 0,02 l).

Podobne ako v klinických štúdiách MS, počas klinických štúdií UC sa pri ozanimode v indukčnej fáze liečby pozorovali malé priemerné zníženia vo vyšetreniach funkcie pľúc v porovnaní s placebo (FEV1 a FVC). Pri dlhodobej liečbe ozanimodom sa v udržiavacej fáze neobjavili žiadne ďalšie zníženia a u pacientov opätovne randomizovaných na placebo boli tieto malé zmeny vo vyšetreniach funkcie pľúc reverzibilné.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

## **4.9 Predávkovanie**

Pacientov predávkovaných ozanimodom sledujte s ohľadom na prejavy a príznaky bradykardie, vhodné je sledovanie aj počas noci, do druhého dňa. Vyžaduje sa pravidelné meranie HR a krvného tlaku, odporúča sa tiež urobiť EKG (pozri časti 4.4 a 5.1). Zníženie HR vyvolané ozanimodom je možné zvrátiť parenterálnym podaním atropínu alebo izoprenalínu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA38

#### Mechanizmus účinku

Ozanimod je silný modulátor receptora sfingozín-1-fosfátu (S1P), ktorý sa s vysokou afinitou viaže na receptory 1 a 5 sfingozín-1-fosfátu. Ozanimod má minimálny alebo nemá žiaden účinok na S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub>

a S1P<sub>4</sub>. *In vitro* sa pri ozanimode a jeho hlavných aktívnych metabolitoch preukázala podobná aktivita a selektivita proti S1P<sub>1</sub> a S1P<sub>5</sub>. Mechanizmus akým ozanimod uplatňuje terapeutický účinok pri MS a UC nie je známy, ale môže zahŕňať zníženie migrácie lymfocytov do centrálného nervového systému (CNS) a čreva.

Zníženie lymfocytov v periférnej cirkulácii vyvolané ozanimodom má diferenciálne účinky na subpopulácie leukocytov, s väčšími poklesmi v bunkách podieľajúcich sa na adaptívnej imunitnej odpovedi. Ozanimod má minimálny vplyv na bunky podieľajúce sa na prirodzenej imunitnej odpovedi, ktoré prispievajú k imunitnému dohľadu.

Ozanimod sa u ľudí extenzívne metabolizuje a tvorí množstvo cirkulujúcich aktívnych metabolitov vrátane dvoch hlavných metabolitov (pozri časť 5.2). Približne 94 % celkovej expozície cirkulujúcich účinných látok je u ľudí tvorené ozanimodom (6 %) a dvoma hlavnými metabolitmi CC112273 (73 %) a CC1084037 (15 %) (pozri časť 5.2).

### Farmakodynamické účinky

#### *Zníženie počtu lymfocytov v periférnej krvi*

V aktívne kontrolovaných klinických štúdiách MS a placebom kontrolovaných štúdiách s UC klesol do 3 mesiacov priemerný počet lymfocytov približne na 45 % východiskovej hodnoty (približný priemerný počet lymfocytov v krvi  $0,8 \times 10^9/l$ ) a zostal stabilný počas liečby ozanimodom. Po ukončení liečby ozanimodom 0,92 mg bol medián času do úpravy počtu lymfocytov v periférnej krvi do normálneho rozmedzia približne 30 dní, pričom u približne 80 % až 90 % pacientov došlo k úprave v priebehu 3 mesiacov (pozri časti 4.4 a 4.8).

#### *Zníženie hladiny fekálneho kalprotektínu (FCP)*

U pacientov s UC viedla liečba ozanimodom počas indukčnej fázy k poklesu hladiny zápalového markera, fekálneho kalprotektínu (FCP), ktorá sa následne počas udržiavacej fázy udržiavala.

#### *Srdcová frekvencia a rytmus*

Ozanimod môže pri úvodnom podaní spôsobiť prechodné zníženie HR (pozri časti 4.4 a 4.8). Tento negatívny chronotropný účinok mechanicky súvisí s aktiváciou draslíkových kanálov nasmerovaných do vnútri, spojených s G-proteínom (*G-protein-coupled inwardly rectifying potassium*, GIRK) stimuláciou S1P<sub>1</sub> receptorov ozanimodom a jeho aktívnymi metabolitmi, čo vedie k bunkovej hyperpolarizácii a zníženej dráždivosti, pričom najvyšší účinok na HR sa pozoruje v priebehu 5 hodín po dávke. V dôsledku jeho funkčného antagonizmu na S1P<sub>1</sub> receptoroch, režim eskalácie dávky ozanimodu 0,23 mg, nasledované dávkami 0,46 mg a 0,92 mg postupne znižuje citlivosť GIRK kanálov až do času, keď sa dosiahne udržiavacia dávka. Po období eskalácie dávky, pri pokračujúcom podávaní ozanimodu sa HR vracia k východiskovej hodnote.

#### *Potenciál predĺženia QR intervalu*

V randomizovanej, pozitívne a placebom kontrolovanej, podrobnej štúdií QT s použitím 14-dňového režimu eskalácie dávky 0,23 mg denne počas 4 dní, 0,46 mg denne počas 3 dní, 0,92 mg denne počas 3 dní a 1,84 mg denne počas 4 dní, neboli u zdravých osôb žiadne dôkazy predĺženia QTc, ktorý bol pod 10 ms, čo bolo preukázané hornou hranicou 95 % jednostranného intervalu spoľahlivosti (*confidence interval*, CI). Analýza vzťahu koncentrácie ozanimodu a jeho aktívnych metabolitov CC112273 a CC1084037 a QTc, s použitím údajov z inej štúdie fázy I ukázala, že horná hranica 95 % CI pre modelovo odvodené QTc pod 10 ms pri maximálnych koncentráciách (korigované pre placebo a východiskovú hodnotu) sa dosiahla pri dávkach ozanimodu  $\geq 0,92$  mg jedenkrát denne.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *Skleróza multiplex*

Ozanimod bol hodnotený v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, dvojito simulovaných, aktívne kontrolovaných klinických skúšaníach v paralelných skupinách, s podobným dizajnom a koncovými ukazovateľmi, u pacientov s relabujúcou-remitujúcou MS (RRMS). Štúdia 1 – SUNBEAM bola 1-ročná štúdia s pacientmi, ktorí pokračovali na pridelenej liečbe najmenej

12 mesiacov, až kým posledný zaradený pacient nedokončil štúdiu. Štúdiá 2 RADIANCE bola 2-ročná štúdiá.

Dávky ozanimodu boli 0,92 mg a 0,46 mg podávané perorálne jedenkrát denne, s úvodnou dávkou 0,23 mg počas 1. - 4. dňa, nasledovanou eskaláciou dávky na 0,46 mg počas 5. - 7. dňa a po 8. dni sa pokračovalo pridelenou dávkou. Dávka aktívneho komparátora IFN  $\beta$ -1a bola 30  $\mu$ g a podávala sa intramuskulárne jedenkrát týždenne.

Obe štúdie zahŕňali pacientov s aktívnym ochorením definovaným prítomnosťou najmenej jedného relapsu v predchádzajúcom roku alebo jedného relapsu v predchádzajúcich dvoch rokoch a aspoň dôkazom lézie vychytávajúcej gadolínium (*gadolinium-enhancing*, GdE) v predchádzajúcom roku a ich skóre rozšírenej škály stavu postihnutia (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) bolo od 0 do 5,0.

Neurologické hodnotenia sa uskutočňovali na začiatku štúdie, každé 3 mesiace a v čase podozrenia na relaps. MRI sa uskutočňovalo na začiatku štúdie (štúdie 1 a 2), v 6. mesiaci (SUNBEAM), v 1. roku (štúdie 1 a 2) a v 2. roku (RADIANCE).

Primárny cieľ aj v SUNBEAM aj v RADIANCE bola anualizovaná miera výskytu relapsov (*annualised relapse rate*, ARR) počas obdobia liečby (najmenej 12 mesiacov) v SUNBEAM a 24 mesiacov v RADIANCE. Kľúčové sekundárne cieľové parametre zahŕňali: 1) počet nových alebo zväčšených T2 hyperintenzívnych lézií na MRI počas 12 a 24 mesiacov; 2) počet T1 GdE lézií na MRI v 12. mesiaci a 24. mesiaci a 3) čas do potvrdenia progresie postihnutia, ktorá je definovaná ako vzostup od východiskovej hodnoty EDSS najmenej o 1 bod, pretrvávajúci 12 týždňov. Potvrdená progresia postihnutia sa prospektívne hodnotila v súhrnej analýze štúdie 1 a štúdie 2.

V SUNBEAM bolo randomizovaných 1 346 pacientov na užívanie ozanimodu 0,92 mg (n = 447), ozanimodu 0,46 mg (n = 451) alebo IFN  $\alpha$ -1a i.m. (n = 448); štúdiu dokončilo 94 % pacientov liečených ozanimodom 0,92 mg, 94 % pacientov liečených ozanimodom 0,46 mg a 92 % pacientov liečených IFN  $\alpha$ -1a i.m. V RADIANCE bolo randomizovaných 1 313 pacientov na užívanie ozanimodu 0,92 mg (n = 433), ozanimodu 0,46 mg (n = 439) alebo IFN  $\beta$ -1a i.m. (n = 441); štúdiu dokončilo 90 % pacientov liečených ozanimodom 0,92 mg, 85 % pacientov liečených ozanimodom 0,46 mg a 85 % pacientov liečených IFN  $\beta$ -1a i.m. Priemerný vek pacientov zaradených do 2 štúdií bol 35,5 roka (rozsah 18 – 55), 67 % boli ženy, priemerný čas od vzniku príznakov MS bol 6,7 roka. Medián skóre EDSS na začiatku štúdie bol 2,5; približne jedna tretina pacientov bola liečená liečbou modifikujúcou ochorenie (*disease-modifying therapy*, DMT), prevažne interferónom alebo glatirameracetátom. Na začiatku štúdie bol priemerný počet relapsov v predchádzajúcom roku 1,3 a 45 % pacientov malo jednu alebo viac T1 Gd-vychytávajúcich lézií (priemer 1,7).

Výsledky SUNBEAM a RADIANCE sú uvedené v tabuľke 3. Účinnosť sa preukázala u ozanimodu 0,92 mg, pričom účinok dávky pozorovaný pre študijné koncové ukazovatele je uvedený v tabuľke 3. Preukázanie účinnosti 0,46 mg bolo menej výrazné, keďže pri tejto dávke sa v RADIANCE nepreukázal významný účinok na primárny cieľový ukazovateľ, ak sa do úvahy zobrala uprednostňovaná stratégia negatívneho binominálneho modelu.

**Tabuľka 3: Kľúčové klinické a MRI koncové ukazovatele u RMS pacientov zo štúdie 1 – SUNBEAM a štúdie 2 – RADIANCE**

Koncové ukazovatele	SUNBEAM (≥ 1 rok)*		RADIANCE (2 roky)	
	Ozanimod 0,92 mg (n = 447) %	IFN β-1a i.m. 30 µg (n = 448) %	Ozanimod 0,92 mg (n = 433) %	IFN β-1a i.m. 30 µg (n = 441) %
<b>Klinické koncové ukazovatele</b>				
Anualizovaná miera výskytu relapsov (Primárny koncový ukazovateľ)	0,181	0,350	0,172	0,276
Relatívne zníženie	48 % (p < 0,0001)		38 % (p < 0,0001)	
Podiel pacientov bez relapsov**	78 % (p = 0,0002) <sup>1</sup>	66 %	76 % (p = 0,0012) <sup>1</sup>	64 %
Podiel pacientov s 3-mesačnou potvrdenou progresiou postihnutia (CDP) <sup>†2</sup> Miera rizika (95 % CI)	7,6 % ozanimod oproti 7,8 % IFN β-1a i.m. 0,95 (0,679; 1,330)			
Podiel pacientov so 6-mesačnou CDP <sup>†2#</sup> Miera rizika (95 % CI)	5,8 % ozanimod oproti 4,0 % IFN β-1a i.m. 1,413 (0,922; 2,165)			
<b>Koncové ukazovatele MRI</b>				
Priemerný počet nových alebo zväčšených T2 hyperintenzívnych lézií na MRI <sup>3</sup>	1,465	2,836	1,835	3,183
Relatívne zníženie	48 % (p < 0,0001)		42 % (p < 0,0001)	
Priemerný počet T1 Gd-vychytávajúcich lézií <sup>4</sup>	0,160	0,433	0,176	0,373
Relatívne zníženie	63 % (p < 0,0001)		53 % (p = 0,0006)	

\* Priemerná doba trvania bola 13,6 mesiacov

\*\* Nominálna p-hodnota cieľových ukazovateľov nezahrnutých do hierarchického testovania a neupravená pre opakovanie

<sup>†</sup> Progresia postihnutia definovaná ako vzostup o 1 bod v EDSS, s potvrdením o 3 mesiace alebo 6 mesiacov

<sup>#</sup> V post-hoc analýze 6-mesačného CDP, ktorá zahŕňala údaje z otvoreného pokračovania (štúdia 3), bola miera rizika (95 % CI) 1,040 (0,730; 1,482).

<sup>1</sup> Log rank test

<sup>2</sup> Prospektívne plánovaná súhrnná analýza štúdií 1 a 2

<sup>3</sup> Počas 12 mesiacov v štúdiu 1 a počas 24 mesiacov v štúdiu 2

<sup>4</sup> V 12. mesiaci v štúdiu 1 a 24. mesiaci v štúdiu 2

V SUNBEAM a RADIANCE viedla liečba ozanimodom 0,92 mg k zníženiu priemernej percentuálnej zmeny normalizovaného objemu mozgu od východiskovej hodnoty v porovnaní s IFN beta-1a i.m. (-0,41 % oproti -0,61 %, a -0,71 % oproti -0,94 %, v uvedenom poradí, nominálna p-hodnota < 0,0001 v oboch štúdiách).

Do štúdií boli zaradení pacienti bez predchádzajúcej liečby s DMT a pacienti predtým liečení, s aktívnym ochorením, ktoré bolo stanovené na základe klinických parametrov a zobrazovacích vyšetrení. V post-hoc analýzách populácií pacientov s odlišnými hladinami aktivity ochorenia, vrátane aktívneho a vysoko aktívneho ochorenia sa ukázalo, že účinnosť ozanimodu na koncové ukazovatele klinických parametrov a zobrazovacích vyšetrení bola konzistentná vo všetkých populáciách.

#### *Dlhodobé údaje*

Pacienti, ktorí ukončili fázu 3 štúdií SUNBEAM a RADIANCE mohli vstúpiť do otvorenej pokračovacej štúdie (štúdia 3 – DAYBREAK). Zo 751 pacientov pôvodne randomizovaných na ozanimod 0,92 mg a liečených po dobu až 3 rokov bola (upravená) hodnota ARR 0,124 po druhom roku liečby.

### Ulcerózna kolitída

Účinnosť a bezpečnosť ozanimodu boli hodnotené v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách [TRUENORTH-I (indukčná fáza) a TRUENORTH-M (udržiavacia fáza)] s dospelými pacientmi vo veku menej ako 75 rokov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou. Štúdia TRUENORTH-I zahŕňala pacientov, ktorí boli randomizovaní na ozanimod v dávke 0,92 mg a placebo v pomere 2:1. Po 10-týždňovej indukčnej fáze (TRUENORTH-I) nasledovala 42-týždňová randomizovaná udržiavacia fáza na ukončenie liečby (TRUENORTH-M) s celkovou 52 týždňovou liečbou. Ozanimid sa na liečbu UC podával ako monoterapia (t. j. bez súbežného použitia biologických liekov alebo nesteroidných imunopresív).

Štúdia zahŕňala pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorá bola na začiatku (0. týždeň) definovaná ako skóre Mayo 6 až 12 vrátane endoskopického subskóre Mayo  $\geq 2$ .

#### *TRUENORTH-I (štúdia indukčnej fázy liečby)*

V štúdiu TRUENORTH-I boli pacienti randomizovaní buď na ozanimod v dávke 0,92 mg podávaný perorálne jedenkrát denne (n = 429) alebo placebo (n = 216), s úvodnou titráciou dávky (pozri časť 4.2). Pred indukčnou fázou a počas nej bola pacientom súbežne podávaná stabilná dávka aminosalicylátov (napr. mesalazín 71 %, sulfasalazín 13 %) a/alebo perorálnych kortikosteroidov (33 %).

U 30 % pacientov sa objavila nedostatočná odpoveď, strata odpovede alebo neznášanlivosť blokátorov TNF. Z týchto pacientov s predchádzajúcou biologickou liečbou 63 % dostalo minimálne dva alebo viac biologických liekov vrátane blokátorov TNF, u 36 % nedošlo k žiadnej odpovedi na minimálne jeden blokátor TNF a u 65 % došlo k strate odpovede na blokátor TNF, 47 % dostalo blokátor receptora pre integrín (napr. vedolizumab). U 41 % pacientov sa neobjavila odpoveď na imunomodulátory alebo sa objavila neznášanlivosť. Východisková hodnota mediánu skóre Mayo u pacientov bola 9 so 65 % pacientov so skóre menej ako alebo rovných 9 a 35 % pacientov malo skóre väčšie ako 9.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola klinická remisia v 10. týždni a kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi v 10. týždni boli klinická odpoveď, endoskopické zlepšenie a hojenie sliznice.

Klinická remisia, klinická odpoveď, endoskopické zlepšenie a hojenie sliznice v 10. týždni sa dosiahli u významne väčšieho podielu pacientov liečených ozanimodom v porovnaní s placebom, ako je to uvedené v tabuľke 4.

**Tabuľka 4: Podiel pacientov dosahujúcich koncové ukazovatele účinnosti v indukčnej fáze v štúdiu TRUENORTH-I (v 0. týždni)**

	Ozanimod v dávke 0,92 mg (N = 429) <sup>f</sup>		Placebo (N = 216) <sup>f</sup>		Rozdiel liečby % <sup>a</sup> (95 % IS)
	n	%	n	%	
<b>Klinická remisia<sup>b</sup></b>	<b>79</b>	<b>18 %</b>	<b>13</b>	<b>6 %</b>	<b>12 % (7,5; 17,2)<sup>f</sup></b>
Bez predchádzajúcej expozície blokátora TNF	66/299	22 %	10/151	7 %	
S predchádzajúcou expozíciou blokátora TNF	13/130	10 %	3/65	5 %	
<b>Klinická odpoveď<sup>c</sup></b>	<b>205</b>	<b>48 %</b>	<b>56</b>	<b>26 %</b>	<b>22 % (14,4; 29,3)<sup>f</sup></b>
Bez predchádzajúcej expozície blokátora TNF	157/299	53 %	44/151	29 %	
S predchádzajúcou expozíciou blokátora TNF	48/130	37 %	12/65	19 %	

	Ozanimod v dávke 0,92 mg (N = 429) <sup>f</sup>		Placebo (N = 216) <sup>f</sup>		Rozdiel liečby % <sup>a</sup> (95 % IS)
	n	%	n	%	
<b>Endoskopické zlepšenie<sup>d</sup></b>	<b>117</b>	<b>27 %</b>	<b>25</b>	<b>12 %</b>	<b>16 % (9,7; 21,7)<sup>f</sup></b>
Bez predchádzajúcej expozície blokátora TNF	97/299	32 %	18/151	12 %	
S predchádzajúcou expozíciou blokátora TNF	20/130	15 %	7/65	11 %	
<b>Hojenie sliznice<sup>e</sup></b>	<b>54</b>	<b>13 %</b>	<b>8</b>	<b>4 %</b>	<b>9 % (4,9; 12,9)<sup>g</sup></b>
Bez predchádzajúcej expozície blokátora TNF	47/299	16 %	6/151	4 %	
S predchádzajúcou expozíciou blokátora TNF	7/130	5 %	2/65	3 %	

IS = interval spoľahlivosti; TNF = faktor nekrotizujúci tumor.

<sup>a</sup> Rozdiel liečby (upravené na faktory stratifikácie predchádzajúcej expozície blokátora TNF a používanie kortikosteroidov na začiatku).

<sup>b</sup> Klinická remisia je definovaná ako: RBS = 0, SFS ≤ 1 (a pokles SFS o ≥ 1 bod od východiskovej hodnoty) a endoskopické subskóre ≤ 1 bez drobnosti.

<sup>c</sup> Klinická odpoveď je definovaná ako zníženie na 9-bodovej škále Mayo o ≥ 2 body a ≥ 35 % od východiskovej hodnoty a zníženie RBS o ≥ 1 bod od východiskovej hodnoty alebo absolútneho RBS o ≤ 1 bod.

<sup>d</sup> Endoskopické zlepšenie je definované ako endoskopické skóre Mayo ≤ 1 bod bez drobnosti.

<sup>e</sup> Hojenie sliznic definované ako endoskopické skóre Mayo ≤ 1 bez drobnosti a histologická remisia (Geboesov index < 2,0 znamenajúci neprítomnosť neutrofilov v epiteliálnych kryptách alebo v lamina propria, žiadne zvýšenie počtu eozinofilov a žiadne poškodenie krýpt, erózie, ulcerácie alebo granulačné tkanivo).

<sup>f</sup> p < 0,0001.

<sup>g</sup> p < 0,001.

#### *Subskóre pre krvácanie z konečníka (rectal bleeding, RBS) a frekvenciu stolice (stool frequency, SFS)*

U pacientov liečených ozanimodom sa v 2. týždni (t. j. 1 týždeň po dokončení požadovanej 7-dňovej titrácie dávky) pozorovali poklesy v subskóre pre krvácanie z konečníka a frekvenciu stolice.

Symptomatickú remisiu dosiahol nominálne významne väčší podiel osôb, definovaných ako RBS = 0, SFS ≤ 1 a pokles oproti východiskovej hodnote o ≥ 1, s ozanimidom 0,92 mg ako s placebom v 5. týždni (27 % oproti 15 %) a v 10. týždni indukčnej fázy (37,5 % oproti 18,5 %).

Pacienti s poklesom SFS a/alebo RBS aspoň o 1 bod oproti východiskovej hodnote, ktorí nedosiahli klinickú odpoveď alebo klinickú remisiu v 10. týždni štúdie TRUENORTH-I, mali zvýšený podiel symptomatickej remisie po ďalších 5 týždňoch liečby ozanimidom, 21 % (26/126). Podiel symptomatickej remisie u týchto pacientov sa zvyšoval počas ďalších 46 týždňov liečby, 50 % (41/82).

#### *TRUENORTH-M (udržiavacia fáza štúdie)*

Na randomizáciu na liečbu v udržiavacej fáze štúdie (TRUENORTH-M) museli pacienti dostávať ozanimod v dávke 0,92 mg a mať klinickú odpoveď v 10. týždni indukčnej fázy liečby. Pacienti mohli byť buď zo štúdie TRUENORTH-I alebo zo skupiny, ktorá dostávala ozanimod v dávke 0,92 mg odslepeným spôsobom. Pacienti boli opätovne randomizovaní dvojito zaslepeným spôsobom (1:1) na užívanie buď ozanimodu v dávke 0,92 mg (n = 230) alebo placebo (n = 227) počas 42 týždňov.

Celkové trvanie štúdie bolo 52 týždňov, zahŕňajúc indukčnú fázu a aj udržiavaciu fázu. Hodnotenia účinnosti sa vykonali v 52. týždni. Na zachovanie stabilizovaného stavu do 52. týždňa sa vyžadovalo súbežné užívanie aminosalicylátov. U pacientov súbežne užívajúcich kortikosteroidy došlo po vstupe do udržiavacej fázy liečby k zníženiu ich dávky.

Pri vstupe do štúdie bolo 35 % pacientov v klinickej remisii, 29 % pacientov užívalo kortikosteroidy a 31 % pacientov bolo predtým liečených blokátormi TNF.

Ako je uvedené v tabuľke 5, primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov v klinickej remisii v 52. týždni. Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi v 52. týždni boli podiel

pacientov s klinickou odpoveďou, endoskopické zlepšenie, udržanie klinickej remisie v 52. týždni v podskupine pacientov s remisiou v 10. týždni, klinická remisia bez kortikosteroidov, hojenie sliznice a trvalá klinická remisia.

**Tabuľka 5: Podiel pacientov dosahujúcich koncové ukazovatele účinnosti v udržiavacej fáze štúdiu TRUENORTH-M (v 52. týždni)**

	Ozanimod v dávke 0,92 mg (N = 230)		Placebo (N = 227)		Rozdiel liečby % <sup>a</sup> (95 % IS)
	n	%	n	%	
<b>Klinická remisia<sup>b</sup></b>	<b>85</b>	<b>37 %</b>	<b>42</b>	<b>19 %</b>	<b>19 % (10,8; 26,4)<sup>i</sup></b>
Bez predchádzajúcej expozície blokátora TNF	63/154	41 %	35/158	22 %	
S predchádzajúcou expozíciou blokátora TNF	22/76	29 %	7/69	10 %	
<b>Klinická odpoveď<sup>c</sup></b>	<b>138</b>	<b>60 %</b>	<b>93</b>	<b>41 %</b>	<b>19 % (10,4; 28,0)<sup>i</sup></b>
Bez predchádzajúcej expozície blokátora TNF	96/154	62 %	76/158	48 %	
S predchádzajúcou expozíciou blokátora TNF	42/76	55 %	17/69	25 %	
<b>Endoskopické zlepšenie<sup>d</sup></b>	<b>105</b>	<b>46 %</b>	<b>60</b>	<b>26 %</b>	<b>19 % (11,0; 27,7)<sup>i</sup></b>
Bez predchádzajúcej expozície blokátora TNF	77/154	50 %	48/158	30 %	
S predchádzajúcou expozíciou blokátora TNF	28/76	37 %	12/69	17 %	
<b>Udržiavanie klinickej remisie v 52. týždni v podsúbore pacientov v remisii v 10. týždni<sup>e</sup></b>	<b>41/79</b>	<b>52 %</b>	<b>22/75</b>	<b>29 %</b>	<b>24 % (9,1; 38,6)<sup>k</sup></b>
Bez predchádzajúcej expozície blokátora TNF	37/64	58 %	19/58	33 %	
S predchádzajúcou expozíciou blokátora TNF	4/15	27 %	3/17	18 %	
<b>Klinická remisia bez kortikosteroidov<sup>f</sup></b>	<b>73</b>	<b>32 %</b>	<b>38</b>	<b>17 %</b>	<b>15 % (7,8; 22,6)<sup>j</sup></b>
Bez predchádzajúcej expozície blokátora TNF	55/154	36 %	31/158	20 %	
S predchádzajúcou expozíciou blokátora TNF	18/76	24 %	7/69	10 %	
<b>Hojenie sliznice<sup>g</sup></b>	<b>68</b>	<b>30 %</b>	<b>32</b>	<b>14 %</b>	<b>16 % (8,2; 22,9)<sup>j</sup></b>
Bez predchádzajúcej expozície blokátora TNF	51/154	33 %	28/158	18 %	
S predchádzajúcou expozíciou blokátora TNF	17/76	22 %	4/69	6 %	
<b>Trvalá klinická remisia<sup>h</sup></b>	<b>41</b>	<b>18 %</b>	<b>22</b>	<b>10 %</b>	<b>8 % (2,8; 13,6)<sup>l</sup></b>
Bez predchádzajúcej expozície blokátora TNF	37/154	24 %	19/158	12 %	
S predchádzajúcou expozíciou blokátora TNF	4/76	5 %	3/69	4 %	

IS = interval spoľahlivosti; TNF = faktor nekrotizujúci tumor.

<sup>a</sup> Rozdiel liečby (upravené na faktory stratifikácie klinickej remisie a súbežné užívanie kortikosteroidov v 10. týždni).

<sup>b</sup> Klinická remisia je definovaná ako: RBS = 0 bodov a SFS ≤ 1 bod (a pokles SFS o ≥ 1 bod od východiskovej hodnoty) a endoskopické subskóre ≤ 1 bod bez drobnosti.

<sup>c</sup> Klinická odpoveď je definovaná ako: zníženie na 9-bodovej škále Mayo o ≥ 2 body a ≥ 35 % od východiskovej hodnoty a zníženie východiskovej hodnoty RBS o ≥ 1 bod alebo absolútneho RBS o ≤ 1 bod.

<sup>d</sup> Endoskopické zlepšenie je definované ako: endoskopické subskóre ≤ 1 bod bez drobnosti.

<sup>e</sup> Udržiavanie remisie je definované ako klinická remisia v 52. týždni v podsúbore pacientov v klinickej remisii v 10. týždni.

<sup>f</sup> Remisia bez kortikosteroidov je definovaná ako klinická remisia v 52. týždni bez kortikosteroidov počas ≥ 12 týždňov.

<sup>g</sup> Hojenie sliznice je definované ako endoskopické skóre Mayo ≤ 1 bez drobnosti a aj histologická remisia (Geboesov index < 2,0 značiaci neprítomnosť neutrofilov v epiteliálnych kryptách alebo v lamina propria, žiadne zvýšenie počtu eozinofilov a žiadne poškodenie krýpt, erózie, ulcerácie alebo granulačné tkanivo)

<sup>h</sup> Trvalá klinická remisia je definovaná ako klinická remisia v 10. týždni a 52. týždni u všetkých účastníkov, ktorí vstúpili do udržiavacej fázy liečby.

<sup>i</sup> p < 0,0001.

<sup>j</sup> p < 0,001.

<sup>k</sup> p = 0,0025.

<sup>l</sup> p = 0,0030.

### *Hojenie tkanív bez použitia steroidov a symptomatická remisia bez použitia steroidov (2 zložky)*

V porovnaní s pacientmi opätovne randomizovanými na užívanie placebo bol v 52. týždni u pacientov kontinuálne liečených ozanimodom 0,92 mg významne väčší podiel symptomatickej remisie bez použitia kortikosteroidov (aspoň 12 týždňov) (42,2 % ozanimod oproti 30,4 % placebo) a endoskopického zlepšenia bez použitia kortikosteroidov (aspoň 12 týždňov) (40,0 % ozanimod oproti 23,3 % placebo).

### *Histologická remisia v 10. a 52. týždni*

Histologická remisia (definovaná ako Geboesovho skóre < 2,0 body) bola hodnotená v 10. týždni štúdie TRUENORTH-I a 52. týždni štúdie TRUENORTH-M. V 10. týždni sa histologická remisia dosiahla u významne väčšieho podielu pacientov liečených ozanimodom v dávke 0,92 mg (18 %) v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (7 %). V 52. týždni sa pozorovalo udržiavanie tohto účinku s významne vyšším podielom pacientov v histologickej remisii u pacientov liečených ozanimodom v dávke 0,92 mg (34 %) v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (16 %).

### *Dlhodobé údaje*

Pacienti, u ktorých sa nedosiahla klinická odpoveď na konci indukčnej fázy, u ktorých došlo k strate odpovede v udržiavacej fáze alebo ktorí dokončili štúdiu TRUENORTH, boli vhodní na zaradenie do otvoreného predĺženia štúdie (*open label extention*, OLE) a dostávali ozanimod v dávke 0,92 mg. Medzi pacientmi, ktorí vstúpili do OLE, sa klinická remisia, klinická odpoveď, endoskopické zlepšenie a asymptomatická remisia sa vo všeobecnosti udržiavali do 142. týždňa. V tomto predĺžení u pacientov s ulceratívnou kolitídou neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné riziká (priemerné trvanie liečby 22 mesiacov).

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ozanimodom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s MS a UC (pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Ozanimod sa u ľudí extenzívne metabolizuje a tvorí množstvo cirkulujúcich aktívnych metabolitov, vrátane dvoch hlavných metabolitov CC112273 a CC1084037 s podobnou aktivitou a selektivitou voči S1P<sub>1</sub> a S1P<sub>5</sub> ako pôvodný liek. Maximálna plazmatická koncentrácia (C<sub>max</sub>) a plocha pod krivkou (*area under the curve*, AUC) ozanimodu, CC112273 a CC1084037 stúpali proporcionálne v rozmedzí dávok ozanimodu 0,46 mg až 0,92 mg (0,5-násobok až 1-násobok odporúčanej dávky). Po opakovaných dávkach je približne 94 % celkovej expozície cirkulujúcich účinných látok reprezentované ozanimodom (6 %), CC112273 (73 %) a CC1084037 (15 %). Pri dávke ozanimodu 0,92 mg perorálne jedenkrát denne pri RRMS bol v ustálenom stave geometrický priemer [koeficient variácie (CV%)] C<sub>max</sub> 231,6 pg/ml (37, 2 %) a AUC<sub>0-24</sub> a 4 223 pg\*h/ml (37,7 %). Pre CC112273 sú tieto hodnoty 6 378 pg/ml (48,4 %) a 132 861 pg\*h/ml (45,6 %), v uvedenom poradí. Pre CC1084037 zodpovedajú hodnoty C<sub>max</sub> a AUC<sub>0-24 h</sub> približne 20 % hodnôt CC112273. Faktory ovplyvňujúce CC112273 sa vzťahujú aj na CC1084037, keďže sa jedná o vzájomne sa konvertujúce metabolity.

Analýza populačnej farmakokinetiky naznačila, že u pacientov s relapsom MS alebo UC neboli žiadne významné rozdiely v týchto farmakokinetických parametroch.

### Absorpcia

$T_{max}$  ozanimodu je približne 6 – 8 hodín.  $T_{max}$  CC112273 je približne 10 hodín. Podávanie ozanimodu s veľmi tučným, vysoko kalorickým jedlom nemalo vplyv na expozíciu ozanimodu ( $C_{max}$  a AUC). Preto sa môže ozanimod užívať s jedlom alebo bez jedla.

### Distribúcia

Priemerný (CV%) zdanlivý objem distribúcie ozanimodu ( $V_z/F$ ) bol 5590 l (27 %), čo poukazuje na extenzívnu distribúciu v tkanivách. Väzba ozanimodu na plazmatické bielkoviny je približne 98,2 %. Väzba CC112273 a CC1084037 na plazmatické bielkoviny je približne 99,8 % a 99,3 %, v tomto poradí.

### Biotransformácia

Ozanimod sa značne metabolizuje mnohými cestami biotransformácie vrátane aldehyddehydrogenázy a alkoholdehydrogenázy (ALDH/ADH), izoformami 3A4 a 1A1 cytochrómu P450 (CYP) a črevnou mikroflórou a v celkovom metabolizme neprevažuje žiaden jednotlivý enzým. Po opakovanej dávke presiahli AUC dvoch hlavných metabolitov CC112273 a CC1084037 AUC ozanimodu 13-násobne a 2,5-násobne, v uvedenom poradí. *In vitro* štúdie naznačili, že monoaminoxidáza B (MAO-B) je zodpovedná za tvorbu CC112273 (cez intermediárny vedľajší aktívny metabolit RP101075), zatiaľ čo CYP2C8 a oxidoreduktáza sú zapojené do metabolizmu CC112273. CC1084037 sa formuje priamo z CC112273 a podlieha reverzibilnému metabolizmu na CC112273. Vzájomná konverzia týchto 2 aktívnych metabolitov je mediovaná karbonylreduktázami (*carbonyl reductases*, CBR), aldoketoreduktázou (*aldo-keto reductase*, AKR) 1C1/1C2 a/alebo 3 $\beta$ - a 11 $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenázou (*hydroxysteroid dehydrogenase*, HSD).

### Eliminácia

Priemerný (CV%) zjavný perorálny klírens ozanimodu bol približne 192 l/h (37 %). Priemerný (CV %) plazmatický polčas ( $t_{1/2}$ ) ozanimodu bol približne 21 hodín (15 %). Ustálený stav ozanimodu sa dosiahol v priebehu 7 dní, s odhadovaným pomerom akumulácie po opakovanom perorálnom podaní 0,92 mg jedenkrát denne približne 2. Priemer (CV %) efektívneho polčasu ( $t_{1/2}$ ) CC112273 na základe modelu bol u pacientov s RMS približne 11 dní (104 %) s priemerným časom do ustálenia stavu približne 45 dní (45 %) a pomerom akumulácie približne 16 (101 %), čo poukazuje na prevahu CC112273 nad ozanimodom. Plazmatické hladiny CC112273 a jeho priameho, vzájomne sa konvertujúceho metabolitu CC1084037 klesali v terminálnej fáze paralelne, čo malo za následok podobný  $t_{1/2}$  u oboch metabolitov. Očakáva sa, že dosiahnutie ustáleného stavu a pomer akumulácie CC1084037 budú podobné ako u CC112273. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky [<sup>14</sup>C]-ozanimodu 0,92 mg sa 26 % a 37 % rádioaktivity získalo z moču a stolice, v uvedenom poradí, a bola primárne tvorená neaktívnymi metabolitmi. Koncentrácie ozanimodu, CC112273 a CC1084037 v moči boli zanedbateľné, čo naznačuje, že renálny klírens nie je dôležitou cestou eliminácie ozanimodu, CC112273 a CC1084037.

### Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

V skúšaní zameranom na poruchu funkcie obličiek boli expozície ( $AUC_{last}$ ) ozanimodu a CC112273 po jednorazovej perorálnej dávke ozanimodu 0,23 mg u pacientov v terminálnom štádiu zlyhania obličiek (n = 8), v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (n = 8), približne o 27 % vyššie a 23 % nižšie, v uvedenom poradí. Na základe tohto skúšania nemá porucha funkcie obličiek žiaden klinicky významný účinok na farmakokinetiku ozanimodu alebo CC112273. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky.

### *Porucha funkcie pečene*

V štúdiách s jednorazovou dávkou a opakovaným podávaním dávok u osôb s chronickým ochorením pečene sa na 1., 5. alebo 8. deň podávania nepreukázal významný vplyv na farmakokinetiku ozanimodu alebo hlavného metabolitu CC112273 pri miernej alebo stredne ťažkej chronickej poruche funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A alebo B. Po zvýšení dávky v druhom skúšaní viedlo podávanie 0,92 mg ozanimodu k zvýšeniu priemernej neviazanej  $AUC_{0-last}$  CC112273 a CC1084037 (meranej až 64 dní po podaní dávky) u osôb s miernou alebo stredne ťažkou chronickou poruchou funkcie pečene o 99,64 % až 129,74 % v porovnaní so zdravými kontrolnými osobami. Pacientom s miernou alebo stredne ťažkou chronickou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A alebo B) sa odporúča dokončiť 7-dňový režim zvyšovania dávky a potom užívať 0,92 mg raz za dva dni (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika ozanimodu sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nehodnotila. Použitie u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) je kontraindikované (pozri časť 4.3)

### *Staršie osoby*

Analýza populačnej farmakokinetiky preukázala, že expozícia CC112273 v rovnovážnom stave ( $AUC$ ) u pacientov starších ako 65 rokov bola približne o 3 – 4 % väčšia ako u pacientov vo veku 45 - 65 rokov a o 27 % väčšia ako u dospelých pacientov mladších ako 45 rokov. Neexistuje žiaden významný rozdiel vo farmakokinetike u starších pacientov.

### Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje o podávaní ozanimodu pediatrickým alebo dospievajúcim pacientom (vo veku < 18 rokov).

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V toxikologických štúdiách s opakovanými dávkami u myši (do 4 týždňov), potkanov (do 26 týždňov) a opíc (do 39 týždňov), ozanimod viditeľne ovplyvnil lymfatický systém (lymfopénia, lymfoidná atrofia a znížená protilátková odpoveď) a zvýšil hmotnosť pľúc a výskyt mononukleárných alveolárných infiltrátov, čo zodpovedá jeho primárnej aktivite na  $S1P_1$  receptoroch (pozri časť 5.1). V štúdiách chronickej toxicity s hladinami bez pozorovaných nežiaducich účinkov boli systémové expozície neúmernych hlavných aktívnych a pretrvávajúcich ľudských metabolitov CC112273 a CC1084037 (pozri časť 5.2), a dokonca aj celkových účinných látok u ľudí (ozanimod kombinovaný so spomenutými metabolitmi) nižšie než tie, ktoré sa očakávali u pacientov pri maximálnej ľudskej dávke 0,92 mg ozanimodu.

### Genotoxicita a karcinogenita

Ozanimod a jeho hlavné aktívne metabolity u ľudí neprejavili genotoxický potenciál *in vitro* ani *in vivo*.

Karcinogenita ozanimodu sa hodnotila v 6-mesačnej biologickej skúške Tg.rasH2 na myšiach a dvojročnej biologickej skúške na potkanoch. V dvojročnej biologickej skúške na potkanoch neboli prítomné žiadne nádory súvisiace s liečbou pri akejkoľvek dávke ozanimodu. Avšak expozícia metabolitu pri najvyššej testovanej dávke bola 62 % expozície u ľudí u CC112273 a 18 % expozície u ľudí u CC1084037 pri maximálnej klinickej dávke 0,92 mg ozanimodu.

V 6-mesačnej štúdií Tg.rasH2 na myšiach bol vzostup výskytu hemangiosarkómov štatisticky významný a závislý na dávke. Pri nízkej dávke (8 mg/kg/deň) bol výskyt hemangiosarkómov štatisticky významne zvýšený u samcov a pri stredných a vysokých dávkach (25 mg/kg/deň a 80 mg/kg/deň) u samcov aj samíc, v porovnaní so súbežnými kontrolami. Na rozdiel od potkanov a ľudí, agonizmus  $S1P_1$  receptoru u myši spôsobuje trvalú tvorbu placentárneho rastového faktora 2 (*placental growth factor 2*, PLGF2) a následne pretrvávajúce mitózy cievnych endotelových buniek, čo potenciálne vedie k druhovo špecifickým hemangiosarkómom u  $S1P_1$  agonistov. Preto hemangiosarkómy súvisiace s agonistami  $S1P_1$  receptora u myši môžu byť druhovo špecifické a nemusia predvídať riziko u ľudí.

V štúdií Tg.rasH2 na myšiach neboli prítomné žiadne nádory súvisiace s liečbou v akejkoľvek dávke. Pri najnižšej testovanej dávke u myší v Tg.rashH2 bola expozícia dvom hlavným neúmerným aktívnym metabolitom u ľudí pre CC112273 2,95-násobok a pre CC1084037 1,4-násobok expozície u ľudí pri maximálnej klinickej dávke 0,92 mg ozanimodu.

### Reprodukčná toxicita

Ozanimod nemal žiadny vplyv na fertilitu u mužov a žien pri celkovej systémovej expozícii do približne 150-násobku účinných látok (kombinácia ozanimodu a metabolitov CC112273 a CC1084037) pri maximálnej ľudskej dávke 0,92 mg.

Embryofetálny vývin bol nepriaznivo ovplyvnený liečbou ozanimodom u matky, s úzkym (potkany) alebo žiadnym (králiky) bezpečnostným rozmedzím založeným na porovnaní celkovej systémovej expozície účinných látok, čo malo za následok stratu plodu alebo teratogenitu (generalizovaný edém/anasarka a chybné postavenie semenníkov u potkanov, chybné postavenie chvostových stavcov a malformácie veľkých ciev u králikov). Cievne nálezy u potkanov a králikov sú v súlade s predpokladanou farmakológiou S1P<sub>1</sub>.

Prenatálny a postnatálny vývin nebol ovplyvnený podaním ozanimodu až do 5,6-násobku celkovej systémovej expozície účinných látok pri maximálnej dávke 0,92 mg ozanimodu u ľudí. Ozanimod a metabolity boli prítomné v mlieku potkanov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah kapsuly

Mikrokryštalická celulóza  
Koloidný bezvodý oxid kremičitý  
Sodná soľ kroskarmelózy  
Stearát horečnatý

#### Obal kapsuly

*Zeposia 0,23 mg a 0,46 mg*

Želatína

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Čierny oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

*Zeposia 0,92 mg*

Želatína

Oxid titaničitý (E171)

Žltý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

#### Atramentová potlač

Šelak (E904)

Čierny oxid železitý (E172)

Propylénglykol (E1520)

Koncentrovaný roztok amoniaku (E527)

Hydroxid draselný (E525)

## 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

## 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Polyvinylchlorid (PVC)/polychlórotrifluoroetylén (PCTFE)/blistre z hliníkovej fólie.

Balenie na začatie liečby: Zeposia 0,23 mg a 0,46 mg

Veľkosť balenia 7 tvrdých kapsúl (4 x 0,23 mg, 3 x 0,46 mg).

Udržiavacie balenie: Zeposia 0,92 mg

Veľkosť balenia 28 alebo 98 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Balenie na začatie liečby - Zeposia 0,23 mg/0,46 mg tvrdé kapsuly

EU/1/20/1442/001 (veľkosť balenia 7 tvrdých kapsúl)

Udržiavacie balenie - Zeposia 0,92 mg tvrdé kapsuly

EU/1/20/1442/002 (veľkosť balenia 28 tvrdých kapsúl)

EU/1/20/1442/003 (veľkosť balenia 98 tvrdých kapsúl)

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 20. mája 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Holandsko

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predložennom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Zeposie® na trh musí držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) v každom členskom štáte dostať od kompetentnej národnej inštitúcie súhlas na obsah a formu vzdelávacieho programu, vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek ostatných aspektov programu.

MAH sa má ubezpečiť, že každému Členskému štátu (*Member state*, MS), kde je registrovaná Zeposia, všetkým zdravotníckym pracovníkom, ktorí plánujú predpisovať Zeposiu, je poskytnutý Informačný balíček pre zdravotníckych pracovníkov, ktorý obsahuje nasledujúce:

- Informácie, kde nájsť najnovší Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC);
- Zoznam pre zdravotníckeho pracovníka;
- Príručka pre pacienta/opatrovníka;
- Tehotenská pripomienková karta pacienta.

## Zoznam pre zdravotníckeho pracovníka

Zoznam pre zdravotníckeho pracovníka má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Zvyšovanie dávky na začiatku liečby
  - Z začať liečbu dávkou 0,23 mg jedenkrát denne od 1. do 4. dňa, potom zvýšiť dávku na 0,46 mg jedenkrát denne počas 5. až 7. dňa. Po 7-dňovom zvyšovaní dávky sa počínajúc 8. dňom podáva dávka 0,92 mg jedenkrát denne.
  - Pacientom s miernou alebo stredne ťažkou chronickou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A alebo B) sa odporúča dokončiť 7-dňový režim zvyšovania dávky a potom užívať 0,92 mg raz za dva dni.
- Obnovenie liečby po jej prerušení
  - Rovnaký režim zvyšovania dávky uvedený vyššie, sa vyžaduje, ak bola liečba prerušená na:
    - 1 deň alebo viac počas prvých 14-tich dní liečby,
    - viac ako 7 po sebe nasledujúcich dní medzi 15. a 28. dňom liečby,
    - viac ako 14 po sebe nasledujúcich dní po 28. dni liečby.
- Ak prerušenie liečby trvalo kratšie ako je uvedené vyššie, v liečbe sa má pokračovať s nasledujúcou plánovanou dávkou.
- Požiadavky sledovania pri začatí liečby:
  - Pred prvou dávkou
    - Urobiť základný elektrokardiogram (EKG) pred prvou dávkou Zeposie;
    - Zhodnotiť nedávne pečeňové testy (v posledných 6 mesiacoch), transaminázy a hodnoty bilirubínu;
    - Zhodnotiť nedávne kompletne hodnoty krvného obrazu vrátane počtu lymfocytov (v posledných 6 mesiacoch alebo po prerušení predchádzajúcej terapie);
    - Naplánovať oftalmologické vyšetrenie pred začatím liečby Zeposiou u pacientov s diabetes mellitus, uveitídou alebo ochorením sietnice v anamnéze;
    - Pred začatím liečby Zeposiou sa musí potvrdiť negatívny tehotenský test u žien vo fertilnom veku.
  - Do 6 hodín po prvej dávke u pacientov, ktorých stav je potrebné po prvej dávke sledovať
    - U pacientov s určitým už existujúcim srdcovým ochorením (kľudová srdcová frekvencia < 55 tepov/min., AV blokom druhého stupňa [Mobitz typ I], alebo srdcový infarkt alebo zlyhanie srdca v anamnéze)
      - Sledovanie prejavov a príznakov symptomatickej bradykardie počas 6 hodín po podaní prvej dávky s kontrolou pulzov a tlaku krvi každú hodinu
      - Urobiť EKG pred začatím a na záver tohto 6 hodinového sledovacieho obdobia.
    - Rozšírené sledovanie môže byť potrebné v nasledujúcich situáciách, ak je 6 hodín po podaní dávky
      - hodnota srdcovej frekvencie menej ako 45 bpm
      - hodnota srdcovej frekvencie po podaní dávky najnižšia, čo naznačuje, že k najväčšiemu poklesu srdcovej frekvencie ešte pravdepodobne nedošlo
      - dôkaz novovzniknutého AV bloku druhého alebo vyššieho stupňa podľa EKG urobeného po 6 hodinách po podaní dávky
      - QTc interval  $\geq$  500 ms.
  - Pri začatí liečby Zeposiou u pacientov:
    - so zástavou srdca v anamnéze, mozgovocievny ochorením, nekontrolovanou hypertenziou alebo závažným neliečeným spánkovým apnoe, opakovanými synkopami alebo symptomatickou bradykardiou v anamnéze;
    - s už existujúcimi významným predĺžením QT intervalu (QTc viac ako 500 ms) alebo inými rizikami predĺženia QT intervalu, a pacienti, ktorí sú liečení inými liekmi ako sú betablokátory a blokátory kalciového kanála, ktoré môžu potencovať bradykardiou;
    - liečených antiarytmikami triedy Ia (napr. chinidín, dizopyramid) alebo triedy III (napr. amiodarón, sotalol);

Pred začatím liečby Zeposiou sa má konzultovať kardiológ ohľadom bezpečnosti začatia liečby Zeposiou a rozhodnutia o najlepšej stratégii sledovania.

- Pri začatí liečby Zeposiou u pacientov užívajúcich lieky, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu, je potrebná opatrnosť.
- Zeposia je kontraindikovaná u pacientov s/so:
  - imunodeficientným stavom, ktorý predisponuje na systémové oportúnne infekcie;
  - závažnou aktívnou infekciou, aktívnou chronickou infekciou ako sú hepatitída a tuberkulóza;
  - aktívnymi malignitami;
  - ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C);
  - u ktorých sa v uplynulých 6 mesiacoch vyskytli infarkt myokardu (*Myocardial infarction*, MI), nestabilná angína pectoris, mozgová porážka, tranzitórny ischemický atak, dekompenzácia srdcového zlyhávania s potrebou hospitalizácie alebo srdcové zlyhávanie triedy III/IV podľa *New York Heart Association* (NYHA);
  - AV blokom druhého stupňa typu II alebo AV blokom tretieho stupňa, alebo syndrómom chorého sínusu v anamnéze alebo prítomným, pokiaľ nemajú funkčný kardiostimulátor;
  - počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu;
  - precitlivosť na aktívnu látku alebo ktorúkoľvek pomocnú látku.
- Zeposia znižuje počet lymfocytov v periférnej krvi. Kompletný krvný obraz (*complete blood cell count*, CBC) sa má skontrolovať u všetkých pacientov pred začatím liečby (do 6 mesiacov alebo po ukončení predchádzajúcej terapie) a pravidelne monitorovať počas liečby Zeposiou. Liečba má byť prerušená, ak je potvrdený počet leukocytov  $< 0,2 \times 10^9/l$  a obnovenie liečby Zeposiou sa môže zväziť, ak počet dosiahne  $> 0,5 \times 10^9/l$ .
- Zeposia má imunosupresívny účinok, ktorý pacientov predisponuje na riziko infekcie, vrátane oportúnnych infekcií, a môže zvýšiť riziko rozvoja malignít, vrátane kožných malignít. Pacienti majú byť dôkladne sledovaní, najmä tí so súbežnými ochoreniami alebo známymi faktormi, ako je predchádzajúca imunosupresívna liečba. V prípade podozrenia na toto riziko má lekár na individuálnej báze zväziť ukončenie liečby.
  - Začiatok liečby sa má u pacientov s aktívnou infekciou odložiť až do vyliečenia infekcie. Ak sa u pacienta vyvinie vážna infekcia, má sa zväziť prerušenie liečby. Z dôvodu rizika prídavných účinkov na imunitný systém sa protinádorové, imunomodulačné alebo nesteroidné imunosupresívne terapie nemajú podávať súbežne.
  - Odporúča sa venovať zvýšenú pozornosť bazocelulárnemu karcinómu a iným kožným malignitám. Pacienti musia byť opatrní pri expozícii slnečnému žiareniu bez ochrany. Títo pacienti nesmú dostávať súbežnú fototerapiu s UV-B-žiarením alebo PUVA-fotochemoterapiu.
- Pacienti majú byť poučení, aby okamžite informovali svojho lekára o prejavoch a príznakoch infekcie v priebehu a do 3 mesiacov po ukončení liečby Zeposiou.
  - U pacientov s prejavmi infekcie v priebehu liečby alebo 3 mesiace po ukončení liečby Zeposiou má byť prevedené rýchle diagnostické zhodnotenie.
  - Predpisujúci lekári majú venovať zvýšenú pozornosť klinickým príznakom vrátane neočakávaných neurologických alebo psychiatrických príznakov a nálezom na MRI poukazujúcim na PML. V prípade podozrenia na PML sa má urobiť kompletne fyzikálne a neurologické vyšetrenie (vrátane možnosti MRI vyšetrenia) a liečba Zeposiou má byť prerušená do vylúčenia PML. Ak sa PML potvrdí, liečba Zeposiou sa má prerušiť.
  - Používaniu živých atenuovaných vakcín je potrebné vyhnúť sa počas liečby a 3 mesiace po ukončení liečby Zeposiou. Pred začatím liečby Zeposiou sa u pacientov bez potvrdenia prekonania varicelly zdravotníckym pracovníkom alebo dokumentácie o absolvovaní plného očkovania vakcínou proti varicelle, má zistiť stav protilátok proti vírusu varicella zoster (*Varicella Zoster virus*, VZV). V prípade negatívneho výsledku sa odporúča očkovanie vakcínou proti VZV najmenej 1 mesiac pred začatím liečby Zeposiou.
- Zeposia je kontraindikovaná počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu.
  - Pred začatím liečby sa musí u žien vo fertilnom veku potvrdiť negatívny tehotenský test. Test sa musí vo vhodných intervaloch opakovať.
  - Pred začatím liečby musia byť ženy vo fertilnom veku informované o riziku Zeposie pre plod pomocou Tehotenskej pripomienkovej karty pacienta.

- Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby Zeposiou, a aspoň do 3 mesiacov po ukončení liečby Zeposiou.
- Podávanie Zeposie sa má ukončiť 3 mesiace pred plánovaním tehotenstva.
- Počas liečby nesmú ženy otehotnieť. Ak žena počas liečby otehotnie, musí sa liečba Zeposiou ukončiť. Žene je potrebné poskytnúť poradenstvo ohľadom rizika škodlivých účinkov na plod spojených s liečbou Zeposiou a má sa urobiť sonografické vyšetrenie.
- Po prerušení liečby Zeposiou kvôli tehotenstvu alebo plánovanému tehotenstvu môže dôjsť k obnoveniu aktivity ochorenia.
- Funkcia pečene (hladiny transamináz a bilirubínu) majú byť kontrolované v 1., 3., 6., 9. a 12. mesiaci počas terapie Zeposiou a následne pravidelne.
- Počas liečby Zeposiou sa má pravidelne monitorovať krvný tlak.
- Pacientov s príznakmi poruchy zraku poukazujúcimi na edém makuly je potrebné vyšetriť a v prípade potvrdenia edému sa má liečba ozanimodom ukončiť. Pacienti s diabetes mellitus, uveitídou alebo ochorením sietnice v anamnéze majú pred začatím liečby ozanimodom podstúpiť oftalmologické vyšetrenie a počas liečby sa majú vyšetrenia opakovať.
- Predpisujúci lekári majú pacientom/opatrovateľom poskytnúť príručku pre pacienta/opatrovateľa a tehotenskú pripomienkovú kartu pacienta.

### **Príručka pre pacienta/opatrovateľa**

Príručka pre pacienta/opatrovateľa má obsahovať nasledujúce kľúčové správy:

- Čo je Zeposia a ako účinkuje;
- Čo je skleróza multiplex;
- Čo je ulcerózna kolitída;
- Pacient si má detailne prečítať písomnú informáciu pre používateľa pred začiatkom liečby a ponechať si ju pre ďalší prípad potreby počas liečby;
- Dôležitosť hlásenia vedľajších reakcií;
- Pacient má mať pred užitím prvej dávky Zeposie urobené základné EKG;
- Zeposia sa nemá užívať, ak ste v posledných 6 mesiacoch prekonali srdcový infarkt, angínu pectoris, mozgovú porážku alebo mini-porážku (tranzitórny ischemický atak), alebo isté typy závažného zlyhania srdca, alebo ak máte určité typy nepravidelnej alebo abnormálnej srdcovej frekvencie (arytmie) – váš lekár vám pred začiatkom liečby skontroluje vaše srdce. Pri súbežnom používaní liekov spomaľujúcich srdcovú frekvenciu je potrebná opatrnosť. Z toho dôvodu majú pacienti oznámiť akémukoľvek lekárovi, ktorého navštívia, že sú liečení Zeposiou.
- U pacientov s určitými srdcovými ochoreniami sa má po dobu 6 a viac hodín po prvej dávke Zeposie sledovať srdcová frekvencia, vrátane kontroly pulzov a tlaku krvi každú hodinu. Pred začatím a na záver týchto 6 hodín sa má u týchto pacientov urobiť EKG;
- Pacient má okamžite nahlásiť prejavy naznačujúce nízku frekvenciu srdca (ako točenie hlavy, závrat, nevoľnosť alebo palpitácie) po prvej dávke Zeposie;
- Pacient má informovať svojho predpisujúceho lekára v prípade prerušenia liečby, keďže podľa dĺžky prerušenia a času od začiatku liečby Zeposiou môže byť nutné zopakovať počiatočný režim navyšovania;
- Pacienti majú nahlásiť svojmu lekárovi akékoľvek neočakávané neurologické a/alebo psychiatrické príznaky/prejavy (ako sú náhly vznik silnej bolesti hlavy, zmätenosť, kŕče, narastajúca slabosť, nemotornosť a zmeny videnia) alebo zosilnenú neurologickú poruchu;
- Pacientom sa odporúča, aby boli 1 mesiac pred začatím liečby Zeposiou očkovaní proti varicella zoster (nepravým kiahňam), ak nemajú ochranu a chcú byť pred vírusom ochránení;
- Prejavy a príznaky infekcie majú byť okamžite nahlásené predpisujúcemu lekárovi počas a do 3 mesiacov po ukončení liečby Zeposiou;
- Akékoľvek príznaky poruchy zraku majú byť okamžite nahlásené predpisujúcemu lekárovi počas a do 3 mesiacov po ukončení liečby Zeposiou;
- Zeposia sa nesmie používať počas tehotenstva alebo u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu. Ženy vo fertilnom veku majú:
  - byť informované o závažných rizikách pre plod;
  - mať pred začatím liečby Zeposiou negatívny tehotenský test. Vo vhodných intervaloch sa musí opakovať;

- byť informované o nutnosti užívať účinnú antikoncepciu počas a po dobu minimálne 3 mesiacov po ukončení liečby Zeposiou;
- byť informované, že po prerušení liečby Zeposiou kvôli tehotenstvu alebo plánovanému tehotenstvu môže dôjsť k obnoveniu aktivity ochorenia;
- okamžite nahlásiť lekárovi každé (chcené alebo nechcené) tehotenstvo počas a do 3 mesiacov po ukončení liečby Zeposiou. V prípade potreby sa im má umožniť sonografické vyšetrenie;
- Pred začatím liečby sa má vykonať test pečenej funkcie; sledovanie funkcie pečene sa má vykonať 1., 3., 6., 9. a 12. mesiac počas liečby Zeposiou a potom sa má ďalej pravidelne opakovať. Pacienti majú informovať svojho lekára, ak spozorujú zožltnutie kože alebo očných bielok, nezvyčajne tmavý moč, bolesť v pravej časti brucha, únavu, stratu chuti do jedla alebo nevysvetliteľnú nevoľnosť a vracanie, pretože to môžu byť prejavy poškodenia pečene;
- Počas liečby Zeposiou sa má pravidelne monitorovať krvný tlak.
- Zeposia môže zvýšiť riziko rakoviny kože. Pacienti majú obmedziť svoje vystavenie slnečnému svetlu a UV (ultrafialovému) svetlu nosením ochranného oblečenia a používaním bežných opaľovacích krémov (s vysokým ochranným faktorom).

### **Tehotenská pripomienková karta pacienta**

Tehotenská pripomienková karta pacienta (pre ženy vo fertilnom veku) má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Zeposia je kontraindikovaná počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu;
- V súvislosti s teratogénnym rizikom Zeposie lekári pred začatím liečby a pravidelne počas liečby poskytnú poradenstvo a požadované opatrenia na zníženie tohto rizika;
- Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas užívania Zeposie a 3 mesiace po ukončení liečby;
- Pred začatím liečby sa musí vykonať tehotenský test a predpisujúci lekár musí overiť negatívny výsledok. Vo vhodných intervaloch sa musí opakovať;
- Ak žena počas liečby otehotnie, liečba ozanimodom sa musí ukončiť. Žene je potrebné poskytnúť poradenstvo ohľadom rizika škodlivých účinkov na plod spojených s liečbou Zeposiou a má sa urobiť sonografické vyšetrenie.
- Liečba Zeposiou sa má ukončiť 3 mesiace pred plánovaním tehotenstva.
- Po prerušení liečby Zeposiou kvôli tehotenstvu alebo plánovanému tehotenstvu môže dôjsť k obnoveniu aktivity ochorenia

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### BALENIE NA ZAČATIE LIEČBY OBSAHUJÚCI LIEČBU NA 1 TÝŽDEŇ

#### 1. NÁZOV LIEKU

Zeposia 0,23 mg tvrdé kapsuly  
Zeposia 0,46 mg tvrdé kapsuly  
ozanimod

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 0,23 mg tvrdá kapsula obsahuje 0,23 mg ozanimodu (ako hydrochlorid).  
Každá 0,46 mg tvrdá kapsula obsahuje 0,46 mg ozanimodu (ako hydrochlorid).

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

Balenie na začatie liečby

Každé balenie so 7 tvrdými kapsulami na 1-týždňový harmonogram liečby obsahuje:

4 tvrdé kapsuly 0,23 mg

3 tvrdé kapsuly 0,46 mg

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

1. týždeň

1. – 7. deň

Informáciu o dennej dávke pozri na kartičke vo vrecku.

QR kód bude vložený.

[www.zeposia-eu-pil.com](http://www.zeposia-eu-pil.com)

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/20/1442/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zeposia 0,23 mg  
Zeposia 0,46 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER S BALENÍM NA ZAČATIE LIEČBY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zeposia 0,23 mg tvrdé kapsuly  
Zeposia 0,46 mg tvrdé kapsuly  
ozanimod

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bristol-Myers Squibb

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zeposia 0,92 mg tvrdé kapsuly  
ozanimod

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá 0,92 mg tvrdá kapsula obsahuje 0,92 mg ozanimodu (ako hydrochlorid).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula

28 tvrdých kapsúl  
98 tvrdých kapsúl

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Na perorálne použitie.

QR kód bude vložený.

[www.zeposia-eu-pil.com](http://www.zeposia-eu-pil.com)

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/20/1442/002 (veľkosť balenia 28 tvrdých kapsúl)  
EU/1/20/1442/003 (veľkosť balenia 98 tvrdých kapsúl)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zeposia 0,92 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Zeposia 0,92 mg tvrdé kapsuly  
ozanimod

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Bristol-Myers Squibb

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**Zeposia 0,23 mg tvrdé kapsuly**  
**Zeposia 0,46 mg tvrdé kapsuly**  
**Zeposia 0,92 mg tvrdé kapsuly**  
ozanimod

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete**

1. Čo je Zeposia a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zeposiu
3. Ako užívať Zeposiu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zeposiu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Zeposia a na čo sa používa**

Zeposia obsahuje liečivo ozanimod, ktorý patrí do skupiny liekov, ktoré môžu znížiť počet bielych krviniek (lymfocytov) voľne cirkulujúcich v tele.

Zeposia je indikovaná na liečbu nasledovných ochorení:

- skleróza multiplex (roztrúsená skleróza),
- ulcerózna kolitída.

#### Skleróza multiplex (roztrúsená skleróza)

Zeposia je indikovaná na liečbu dospelých pacientov s relaps-remitujúcou sklerózou multiplex s aktívnym ochorením.

- Roztrúsená skleróza (RS) je ochorenie, pri ktorom imunitný systém (obrana tela, vrátane bielych krviniek) chybné útočí na ochranný obal nervov v mozgu a mieche. To zabraňuje správne fungovaniu nervov a môže to viesť k príznakom ako sú: necitlivosť, ťažkosti s chôdzou a problémy so zrakom a rovnováhou.
- Pri relaps-remitujúcej roztrúsenej skleróze nasledujú po útokoch na nervové bunky obdobia zotavení. Počas obdobia zotavenia môžu príznaky vymiznúť, ale niektoré problémy môžu pretrvávajúť.

Zeposia pomáha ochrániť nervy pred útokmi tým, že bráni určitým typom bielych krviniek dostať sa k mozgu a mieche, kde by mohli spôsobovať zápal a poškodenie ochranného obalu nervov.

### Ulcerózna kolitída

Zeposia je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (UC).

- Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie čriev. Ak máte ulceróznou kolitídu, najprv dostanete iné lieky. Ak na tieto lieky dostatočne dobre nezareagujete alebo nebudete tieto lieky znášať, môžete dostať Zeposiu na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia.

Zeposia pomáha zmierniť zápal pri ulceróznej kolitíde tým, že bráni určitým typom bielych krviniek dostať sa k sliznici čreva.

## **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Zeposiu**

### **Neužívajte Zeposiu:**

- ak ste alergický na ozanimod alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- ak vám zdravotnícky pracovník povedal, že máte vážne oslabený imunitný systém;
- ak ste v uplynulých 6 mesiacoch mali srdcový infarkt, angínu pectoris, mozgovú porážku alebo mini-porážku (tranzitórny ischemický atak, *transient ischemic attack*, TIA) alebo určitý typ závažného srdcového zlyhania;
- ak máte určitý typ nepravidelného alebo abnormálneho srdcového rytmu (arytmia) – váš lekár pred začiatkom liečby skontroluje vaše srdce;
- ak máte závažnú infekciu ako je hepatitída alebo tuberkulóza;
- ak máte nádorové ochorenie;
- ak máte závažné problémy s pečeňou;
- ak ste tehotná alebo žena vo fertilnom veku a nepoužívate účinnú antikoncepciu.

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať Zeposiu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika ak:

- máte pomalú srdcovú frekvenciu alebo užívate alebo ste nedávno užívali lieky spomaľujúce srdcovú frekvenciu (ako sú betablokátory alebo blokátory kalciového kanála);
- máte neliečené závažné problémy s dýchaním počas spánku (závažné spánkové apnoe);
- máte problémy s pečeňou;
- máte infekciu;
- máte nízke hladiny určitých bielych krviniek nazývaných lymfocyty;
- ste nikdy nemali alebo si nie ste istí, či ste mali ovčie kiahne;
- ste boli nedávno očkovaní alebo máte plánované očkovanie;
- ste si vy alebo ostatní všimli zhoršenie vašich príznakov RS, ako aj akékoľvek nové alebo neznáme príznaky. To môže byť spôsobené zriedkavou infekciou mozgu nazývanou „progresívna multifokálna leukoencefalopatia“ (PML);
- v minulosti ste mali problémy so zrakom alebo iné príznaky nahromadenia tekutiny v centrálnej zóne sietnice nazývanej makula (toto ochorenie sa nazýva makulárny edém);
- máte zápal oka (uveitídu);
- máte cukrovku (ktorá môže spôsobiť problémy s očami);
- máte závažné ochorenie pľúc (pľúcnu fibrózu alebo chronické obštrukčné ochorenie pľúc).

Predtým, ako začnete užívať Zeposiu, vám lekár skontroluje srdce pomocou elektrokardiogramu (EKG).

Ak máte určité ochorenie srdca, lekár vás bude sledovať najmenej prvých 6 hodín po prvej dávke.

Keďže Zeposia môže spôsobiť zvýšenie krvného tlaku, lekár vám pravdepodobne bude pravidelne kontrolovať tlak krvi.

Ak sa u vás počas liečby Zeposiou objaví nevysvetliteľná nevoľnosť, vracanie, bolesť v pravej časti brucha (bolesť brucha), únava, strata chuti do jedla, zožltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka)

a/alebo tmavý moč, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Tieto príznaky môžu byť následkom problému s pečeňou.

Pred liečbou, počas liečby a po liečbe bude lekár požadovať krvné vyšetrenia na monitorovanie funkcie pečene. Ak výsledky vyšetrení naznačia problém s pečeňou, možno budete musieť liečbu Zeposiou prerušiť.

Počas užívania Zeposie (a až do 3 mesiacov po ukončení užívania) môžete byť viac náchylní na infekcie. Akékoľvek infekcie, ktoré už máte, sa môžu zhoršiť. V prípade, že sa u vás rozvinie infekcia, obráťte sa na svojho lekára.

Ak sa u vás počas liečby Zeposiou vyvinie porucha videnia, narastajúca slabosť, nemotornosť, strata pamäti alebo zmätenosť, alebo ak máte RS a myslíte si, že sa vaše ochorenie zhoršuje, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Tieto príznaky môžu byť dôsledkom PML, zriedkavej infekcie mozgu, ktorá môže viesť k závažnému postihnutiu alebo smrti.

Ak sa u vás počas liečby Zeposiou rozvinie silná bolesť hlavy, pocit zmätenosti alebo budete mať záchvaty (kŕče) a stratu zraku, okamžite sa obráťte na svojho lekára. Tieto príznaky sa môžu objaviť v dôsledku syndrómu nazývaného „syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie“ (PRES).

Keďže Zeposia môže zvýšiť riziko rakoviny kože, musíte obmedziť svoje vystavenie slnečnému a UV (ultrafialovému) svetlu nosením ochranného odevu a pravidelným používaním opaľovacieho krému (s vysokým ochranným faktorom).

#### Ženy vo fertilnom veku

Pri užívaní Zeposie počas tehotenstva môže dôjsť k poškodeniu nenarodeného dieťaťa. Predtým, ako začnete liečbu Zeposiou, váš lekár informuje o rizikách a požiada vás, aby ste si urobili tehotenský test na vylúčenie tehotenstva. Váš lekár vám dá kartu, v ktorej bude vysvetlené, prečo nemáte otehotnieť počas užívania Zeposie. Rovnako tam bude vysvetlené, ako zabrániť otehotneniu počas užívania Zeposie. Musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 3 mesiace po ukončení liečby (pozri časť „*Tehotenstvo a dojčenie*“).

Ak sa vás niečo z tohto týka, pred užívaním Zeposie sa poraďte so svojim lekárom alebo lekárnikom.

#### **Zhoršenie RS po prerušení liečby Zeposiou**

Ak si myslíte, že sa vám po prerušení liečby Zeposiou RS zhoršila, okamžite to povedzte svojmu lekárovi (pozri „Ak prestanete užívať Zeposiu“ v časti 3).

#### **Deti a dospievajúci**

Tento liek nepodávajú deťom a dospievajúcim vo veku menej ako 18 rokov. Je to z dôvodu, že použitie Zeposie sa u detí a dospievajúcich neskúmalo.

#### **Iné lieky a Zeposia**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to z dôvodu, že Zeposia môže ovplyvniť účinok iných liekov. Rovnako aj iné lieky môžu ovplyvniť účinok Zeposie.

Predtým ako začnete užívať Zeposiu, povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak práve užívate alebo ste nedávno užívali najmä niektorý z nasledujúcich liekov:

- lieky potláčajúce alebo modulujúce imunitný systém (napr. cyklosporín)
- lieky používané na liečbu RS, ako sú alemtuzumab, beta interferón, dimetylfumarát, glatirameracetát, mitoxantrón, natalizumab alebo teriflunomid;
- lieky používané na liečbu ulceróznej kolitídy, ako je azatioprin a 6-merkaptopurín
- gemfibrozil na úpravu hladín tukov alebo cholesterolu v krvi;
- klopidoogrel, liek používaný na prevenciu tvorby krvných zrazenín;
- rifampicín, antibiotikum na liečbu tuberkulózy a iných závažných infekcií;

- lieky nazývané inhibítory monoaminoxidázy na liečbu depresie (napr. fenelzín) alebo Parkinsonovej choroby (napr. selegilín);
- lieky spomaľujúce srdcovú frekvenciu (ako sú betablokátory alebo blokátory kalciového kanála).
- určitý typ vakcín. Počas liečby a 3 mesiace po liečbe je potrebné vyhnúť sa živým atenuovaným vakcínam.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

#### Tehotenstvo

Nepoužívajte Zeposiu počas tehotenstva, ak sa snažíte otehotnieť, alebo ak ste žena, ktorá môže otehotnieť a nepoužívate účinnú antikoncepciu. Pri užívaní Zeposie počas tehotenstva môže dôjsť k poškodeniu nenarodeného dieťaťa. Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, predtým, ako začnete liečbu Zeposiou, váš lekár bude informovať o rizikách a požiada vás, aby ste si urobili tehotenský test na vylúčenie tehotenstva. Musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby Zeposiou a aspoň 3 mesiace po ukončení liečby. Opýtajte sa vášho lekára na účinné formy antikoncepcie. Lekár vám dá kartu, kde sa vysvetľuje, prečo nemáte počas liečby Zeposiou otehotnieť.

Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak otehotníte počas užívania Zeposie. Váš lekár sa rozhodne ukončiť liečbu. (pozri *“Ak prestanete užívať Zeposiu”* v časti 3). Vykoná sa špecializované prenatálne vyšetrenie.

#### Dojčenie

Počas užívania Zeposie nesmiete dojčiť. Zeposia môže prechádzať do materského mlieka a existuje riziko vážnych vedľajších účinkov pre dieťa.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Zeposia nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **Zeposia obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Zeposiu**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Koľko lieku užívať**

Keď prvýkrát začnete užívať Zeposiu, musíte začať nižšou dávkou a postupne dávku zvyšovať. Tým sa minimalizuje riziko zníženia vašej srdcovej frekvencie.

- Dostanete „balenie na začatie liečby“, ktoré vám pomôže začať liečbu týmto spôsobom. Balenie obsahuje:
  - 4 svetlo-sivé kapsuly obsahujúce 0,23 mg ozanimodu. Užívajte jednu z nich na 1. až 4. deň liečby.
  - 3 svetlo-sivé a oranžové kapsuly obsahujúce 0,46 mg ozanimodu. Užívajte jednu z nich na 5., 6. a 7. deň.
- Na 8. deň a nasledujúce dni, po dokončení užívania „balenia na začatie liečby“, budete pokračovať v „udržiavacom balení“ s oranžovými kapsulami, kde každá obsahuje odporúčanú dávku 0,92 ozanimodu. Budete pokračovať v užívaní pravidelnej liečby jednou 0,92 mg kapsulou denne. Ak máte mierne alebo stredne ťažké chronické problémy s pečeňou, lekár vám možno bude musieť znížiť „udržiavaciu“ dávku na jednu 0,92 mg kapsulu raz za dva dni.

### **Ako užívať Zeposiu**

- Zeposia je na perorálne použitie.
- Kapsulu prehltnite vcelku.
- Kapsulu môžete užiť s jedlom alebo bez jedla.

### **Ak užijete viac Zeposie, ako máte**

Ak užijete viac Zeposie, ako máte, obráťte sa okamžite na svojho lekára alebo choďte priamo do nemocnice. Vezmite si so sebou balenie s liekom a túto písomnú informáciu pre používateľa.

### **Ak zabudnete užiť Zeposiu**

- Ak zabudnete užiť dávku Zeposie, užite ju hneď, ako si spomeniete. Ak však zabudnete dávku užiť celý deň, vynechanú dávku preskočte a nasledujúcu dávku užite vo zvyčajnom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.
- Ak vynecháte jednu alebo viac dávok počas prvých 14 dní na začiatku liečby Zeposiou, opýtajte sa svojho lekára, ako znova začať liečbu.

### **Ak prestanete užívať Zeposiu**

- Neprestávajúce užívať Zeposiu bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojím lekárom.
- Opýtajte sa svojho lekára, ako znova začať liečbu, ak ste prestali užívať Zeposiu:
  - 1 deň alebo viac dní počas prvých 14 dní liečby,
  - počas viac ako 7 po sebe nasledujúcich dní medzi 15. a 28. dňom liečby,
  - počas viac ako 14 po sebe nasledujúcich dní po 28 dňoch liečby.

Bude potrebné, aby ste opäť začali užívať „balenie na začatie liečby“.

Zeposia vo vašom tele pretrváva až do 3 mesiacoch po ukončení užívania. Počet vašich bielych krviniek (počet lymfocytov) môže rovnako počas tohto času zostať nízky a stále sa môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa (pozri „*Možné vedľajšie účinky*“ v časti 4).

Ak si myslíte, že sa vám po ukončení liečby Zeposiou RS zhoršila, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

### **Závažné vedľajšie účinky**

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnik, ak si všimnete akýkoľvek z vážnych vedľajších účinkov uvedených nižšie:

- **Časté:** môžu postihovať až 1 z 10 osôb
  - znížená srdcová frekvencia,
  - infekcia močových ciest,
  - zvýšený krvný tlak.
- **Menej časté:** môžu postihovať až 1 zo 100 osôb
  - alergická reakcia – prejavy môžu zahŕňať vyrážku.
- **Zriedkavé:** môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb
  - infekcia mozgu nazývaná progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) (pozri časť 2)

## Ďalšie vedľajšie účinky

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak si všimnete akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- **Veľmi časté:** môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb
  - infekcie nosa alebo nosových dierok, nosovej dutiny, úst, hrdla (hltanu) alebo hlasiviek (hrtanu) spôsobené vírusmi,
  - nízke hladiny určitých bielych krviniek nazývaných lymfocyty.
- **Časté:** môžu postihovať až 1 z 10 osôb
  - zápal hrdla (faryngitída),
  - dýchacie infekcie (prejav pľúcnej infekcie),
  - herpes zoster (pásový opar),
  - herpes simplex alebo opar (herpes na ústach),
  - bolesť hlavy
  - pokles krvného tlaku,
  - opuch najmä členkov a chodidiel v dôsledku zadržiavania tekutín (periférny edém)
  - zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvných testoch (prejav problémov s pečeňou) alebo žlté zafarbenie kože, slizníc alebo očí (žltacka),
  - pľúcne abnormality, ktoré môžu spôsobiť dýchavičnosť
- **Menej časté:** môžu postihovať až 1 zo 100 osôb
  - rozmazané videnie (makulárny edém).

## Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Zeposiu

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete poškodenie alebo znaky manipulácie s obalom.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Zeposia obsahuje

- Liečivo je ozanimod.
  - *Zeposia 0,23 mg tvrdé kapsuly*  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 0,23 mg ozanimodu (ako hydrochlorid).
  - *Zeposia 0,46 mg tvrdé kapsuly*  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 0,46 mg ozanimodu (ako hydrochlorid).
  - *Zeposia 0,92 mg tvrdé kapsuly*  
Každá tvrdá kapsula obsahuje 0,92 mg ozanimodu (ako hydrochlorid).
- Ďalšie zložky sú
  - *Obsah kapsuly:*  
mikrokryštalická celulóza, koloidný bezvodý oxid kremičitý, sodná soľ kroskarmelózy, stearan horečnatý.

- *Obal kapsuly:*
  - Každá 0,23 mg kapsula obsahuje želatínu, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).
  - Každá 0,46 mg kapsula obsahuje želatínu, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).
  - Každá 0,92 mg kapsula obsahuje želatínu, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).
- *Atramentová potlač:* čierny oxid železitý (E172), šelak (E904), propylénglykol (E1520), koncentrovaný roztok amoniaku (E527), hydroxid draselný (E525).

#### **Ako vyzerá Zeposia a obsah balenia**

- Zeposia 0,23 mg, tvrdá kapsula veľkosti 14,3 mm, má svetlosivé nepriehľadné viečko a telo, s čiernou potlačou "OZA" na viečku a "0.23 mg" na tele kapsuly.
- Zeposia 0,46 mg, tvrdá kapsula veľkosti 14,3 mm, má nepriehľadné oranžové viečko a svetlosivé telo, s čiernou potlačou "OZA" na viečku a "0.46 mg" na tele kapsuly.
- Zeposia 0,92 mg, tvrdá kapsula veľkosti 14,3 mm, má nepriehľadné oranžové viečko a telo, s čiernou potlačou "OZA" na viečku a "0.92 mg" na tele kapsuly.

#### Veľkosti balenia

- „Balenie na začatie liečby“ je skladacie vrečko obsahujúce 7 tvrdých kapsúl: 4 x 0,23 mg tvrdých kapsúl, 3 x 0,46 mg tvrdých kapsúl.
- Udržiavacie balenie obsahujúce 28 x 0,92 mg tvrdých kapsúl ALEBO Udržiavacie balenie obsahujúce 98 x 0,92 mg tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**  
 Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG  
 Plaza 254  
 Blanchardstown Corporate Park 2  
 Dublin 15, D15 T867  
 Írsko

**Výrobca**  
 Celgene Distribution B.V.  
 Orteliuslaan 1000  
 3528 BD Utrecht  
 Holandsko

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

#### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Podrobné informácie o tomto lieku sú tiež dostupné po zosnímaní QR kódu na vonkajšom balení pomocou inteligentného telefónu. Rovnaké informácie sú dostupné na internetovej stránke [www.zeposia-eu-pil.com](http://www.zeposia-eu-pil.com).

**PRÍLOHA IV**

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA  
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

## **Vedecké závery**

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodickej aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre ozanimod dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o dôležitom potenciálnom riziku (dôležitých potenciálnych rizikách) – závažné poškodenie pečene zo spontánnych hlásení, dospel spravodajca PRAC k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich ozanimod sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

### **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre ozanimod je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) ozanimod je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).