

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zeposia 0,23 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ozanimod-hydrochlorid v množství ekvivalentním 0,23 mg ozanimodu.

Zeposia 0,46 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ozanimod-hydrochlorid v množství ekvivalentním 0,46 mg ozanimodu.

Zeposia 0,92 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ozanimod-hydrochlorid v množství ekvivalentním 0,92 mg ozanimodu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Zeposia 0,23 mg tvrdé tobolky

Světle šedá, neprůhledná tvrdá tobolka, 14,3 mm, s černým potiskem „OZA“ na víčku tobolky a „0,23 mg“ na těle tobolky.

Zeposia 0,46 mg tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka s tělem neprůhledné světle šedé barvy a víčkem neprůhledné oranžové barvy, 14,3 mm, s černým potiskem „OZA“ na víčku tobolky a „0,46 mg“ na těle tobolky.

Zeposia 0,92 mg tvrdé tobolky

Oranžová, neprůhledná tvrdá tobolka, 14,3 mm, s černým potiskem „OZA“ na víčku tobolky a „0,92 mg“ na těle tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Roztroušená skleróza

Přípravek Zeposia je indikován k léčbě dospělých pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou (*relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS) v aktivním stádiu onemocnění, které je definováno klinickými parametry nebo zobrazovacími metodami.

Ulcerózní kolitida

Přípravek Zeposia je indikován k léčbě dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (*ulcerative colitis*, UC), u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi, kteří přestali odpovídat na léčbu nebo netolerovali léčbu konvenčním přípravkem nebo biologickou léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod vedením lékaře se zkušenostmi s léčbou roztroušené sklerózy (*multiple sclerosis*, MS) nebo ulcerózní kolitidy (UC).

Dávkování

Vyžaduje se úvodní režim zvyšování dávky ozanimodu od 1. dne do 7. dne, který je znázorněn níže v tabulce 1. Po 7denním zvyšování dávky je počínaje 8. dnem doporučená dávka 0,92 mg ozanimodu jednou denně.

Tabulka 1: Režim zvyšování dávky

1.–4. den	0,23 mg jednou denně
5.–7. den	0,46 mg jednou denně
Od 8. dne dále	0,92 mg jednou denně

Opětovné zahájení léčby po jejím přerušení

Stejný režim zvyšování dávky, který je popsán v tabulce 1, se doporučuje při přerušení léčby po dobu:

- 1 nebo více dní během prvních 14 dní léčby;
- více než 7 po sobě jdoucích dní v období mezi 15. dnem a 28. dnem léčby;
- více než 14 po sobě jdoucích dní po 28. dni léčby.

Pokud je léčba přerušena na kratší dobu, než jak je uvedeno výše, má se v léčbě pokračovat další dávkou podle plánu.

Zvláštní populace

Dospělí ve věku více než 55 let a starší populace

O pacientech s RRMS ve věku > 55 let a o pacientech s UC ve věku ≥ 65 let je k dispozici omezené množství údajů. U pacientů ve věku nad 55 let není potřebná žádná úprava dávky. U pacientů s MS ve věku nad 55 let a u pacientů s UC ve věku nad 65 let je třeba, obzvláště při dlouhodobé léčbě, vzhledem k omezeným dostupným údajům a potenciálu zvýšeného rizika nežádoucích účinků v této populaci, postupovat s opatrností (viz body 5.1 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater

Pacientům s lehkou nebo středně těžkou chronickou poruchou funkce jater (třída A nebo B podle Childa-Pugha) se doporučuje dokončit 7denní režim zvyšování dávky a poté užívat 0,92 mg jednou za dva dny (viz bod 5.2).

Ozanimod nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Proto pacienti s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa-Pugha) nesmí být ozanimodem léčeni (viz body 4.3 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Zeposia u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Stav imunodeficiency s predispozicí k systémovým oportunním infekcím (viz bod 4.4).
- Pacienti, u kterých se v posledních 6 měsících vyskytly infarkt myokardu (*myocardial infarction*, MI), nestabilní angina pectoris, mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka (*transient ischaemic attack*, TIA), dekompenzované srdeční selhání vyžadující hospitalizaci nebo srdeční selhání třídy III/IV klasifikované podle *New York Heart Association* (NYHA).
- Pacienti s atrioventrikulární (*atrioventricular*, AV) bloádou druhého stupně typu II nebo AV bloádou třetího stupně nebo syndromem chorého sinu, nebo pacienti s těmito stavy v anamnéze, pokud nemají funkční kardiostimulátor.
- Závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce, např. hepatitida a tuberkulóza (viz bod 4.4).
- Aktivní malignity.
- Těžká porucha funkce jater (třída C podle Childa-Pugha).
- Těhotenství a nepoužívání účinné antikoncepce ženami ve fertilním věku (viz body 4.4 a 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bradyarytmie

Zahájení léčby ozanimodem

Před zahájením léčby ozanimodem má být u všech pacientů provedeno elektrokardiografické vyšetření (EKG) za účelem zjištění jakýchkoli případných preexistujících srdečních onemocnění. U pacientů s určitými preexistujícími onemocněními se doporučuje monitorování po podání první dávky (viz níže).

Zahájení léčby ozanimodem může mít za následek přechodné snížení srdeční frekvence (*heart rate*, HR) (viz body 4.8 a 5.1), a z toho důvodu se přistupuje k režimu úvodního zvyšování dávky tak, aby 8. den bylo dosaženo udržovací dávky 0,92 mg (viz bod 4.2).

Po úvodní dávce 0,23 mg ozanimodu byl pokles HR patrný ve 4. hodině, s největším průměrným snížením v 5. hodině a s návratem směrem k výchozí hodnotě v 6. hodině. S pokračující eskalací dávky nebyly zaznamenány žádné klinicky relevantní poklesy HR. Srdeční frekvence pod 40 tepů za minutu nebyla pozorována. Pokud je to nezbytné, lze pokles HR vyvolaný ozanimodem zvrátit parenterálním podáním dávek atropinu nebo isoprenalinu.

Při zahájení léčby ozanimodem u pacientů, kteří se léčí beta-blokátory nebo blokátory kalciového kanálu (např. diltiazem nebo verapamil) je nutné postupovat s opatrností s ohledem na možný aditivní účinek na snížení HR. Léčbu beta-blokátory a blokátory kalciového kanálu lze zahájit u pacientů, kterým jsou podávány stabilní dávky ozanimodu.

Souběžné podávání ozanimodu u pacientů, kteří jsou léčeni beta-blokátory v kombinaci s blokátory kalciového kanálu, nebylo studováno (viz bod 4.5).

Monitorování po podání první dávky u pacientů s určitými preexistujícími kardiálními onemocněními

Vzhledem k riziku přechodného poklesu HR při zahájení léčby ozanimodem se při prvním podání doporučuje 6hodinové sledování známek a příznaků symptomatické bradykardie u pacientů s klidovou HR < 55 tepů za minutu, s AV bloádou druhého stupně [typ Mobitz I] nebo s infarktem myokardu nebo srdečním selháním v anamnéze (viz bod 4.3).

Pacienti mají být během tohoto 6hodinového období monitorováni měřením tepu a krevního tlaku každou hodinu. Před začátkem a na konci tohoto 6hodinového období se doporučuje provést vyšetření EKG.

Další sledování se u pacientů doporučuje, pokud 6. hodinu po podání dávky:

- je srdeční frekvence méně než 45 tepů za minutu;
- je srdeční frekvence nejnižší od podání dávky, což může znamenat, že maximální pokles HR ještě nemusel nastat;
- je prokázán nový nástup AV blokády druhého nebo vyššího stupně podle EKG provedeného 6 hodin po podání dávky;
- je QTc interval ≥ 500 ms.

V těchto případech se má zahájit vhodná léčba a ve sledování se má pokračovat, dokud příznaky/nálezy nevymizí. Pokud je vyžadováno lékařské ošetření, ve sledování se má pokračovat přes noc a po druhé dávce ozanimodu se má zopakovat 6hodinové monitorovací období.

Před zahájením podávání ozanimodu je nutné se poradit s kardiologem, zda je zahájení podávání ozanimodu bezpečné, a stanovit nejvhodnější strategii sledování u následujících pacientů:

- srdeční zástava v anamnéze, cerebrovaskulární onemocnění, nekontrolovaná hypertenze nebo těžká neléčená spánková apnoe, rekurentní synkopa nebo symptomatická bradykardie v anamnéze;
- preexistující významné prodloužení QT intervalu (QTc delší než 500 ms) nebo jiné rizikové faktory prodloužení QT a pacienti, kteří jsou léčeni léčivými přípravky jinými než beta-blokátory a blokátory kalciového kanálu, které mohou potenciovat bradykardii;
- pacienti léčení antiarytmiky třídy Ia (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol), která byla u pacientů s bradykardií spojena s případy torsades de pointes, nebyli v souvislosti s ozanimodem studováni.

Poškození jater

U pacientů léčených ozanimodem bylo hlášeno zvýšení hladin aminotransferáz, gamaglutamyltransferázy (GGT) a bilirubinu (viz bod 4.8).

Po uvedení na trh se u pacientů léčených ozanimodem vyskytla klinicky významná poškození jater. Znamky poškození jater včetně zvýšených hladin jaterních enzymů v séru a zvýšených hladin celkového bilirubinu se vyskytly již deset dní po první dávce. Těžké poškození jater může vést k nutnosti transplantace jater (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby ozanimodem mají být k dispozici hodnoty aminotransferáz a bilirubinu získané v posledních 6 měsících. Při nepřítomnosti klinických příznaků mají být hladiny jaterních aminotransferáz a bilirubinu monitorovány v měsících 1, 3, 6, 9 a 12 v průběhu léčby a poté pravidelně. Pokud se hladina jaterních aminotransferáz zvýší na hodnotu větší než 5násobek horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal*, ULN), je nutné zavést častější sledování zahrnující bilirubin v séru a alkalickou fosfatázu (*alkaline phosphatase*, ALP). Pokud se potvrdí hladiny jaterních aminotransferáz vyšší než 5násobek ULN nebo vyšší než alespoň 3násobek ULN ve spojitosti s hladinou bilirubinu v séru vyšší než 2násobek ULN, musí být léčba ozanimodem přerušena a její opětovné zahájení je možné až po normalizaci hladiny jaterních aminotransferáz (včetně situace, kdy je zjištěna jiná příčina dysfunkce jater).

Pacienti, u kterých se rozvinou příznaky svědčící o jaterní dysfunkci, např. nevysvětlitelná nauzea, zvracení, bolest břicha, únava, anorexie nebo žloutenka a/nebo tmavá moč, mají podstoupit vyšetření na zjištění hladin jaterních enzymů a pokud se potvrdí významné poškození jater, musí být podávání ozanimodu přerušeno. Obnovení léčby poté bude záviset na tom, zda bude identifikován jiný důvod poruchy funkce jater a na posouzení výhod pokračování léčby oproti rizikům opětovné jaterní dysfunkce.

U pacientů s preexistující chorobou jater existuje při užívání ozanimodu zvýšené riziko rozvoje zvýšených hladin jaterních enzymů (viz bod 4.2).

Ozanimod nebyl studován u pacientů s těžkou preexistující poruchou funkce jater (třída C podle Childa-Pugha) a u těchto pacientů se nesmí používat (viz bod 4.3).

Imunosupresivní účinky

Ozanimod má imunosupresivní účinek, který pacienty predisponuje k riziku infekce, včetně oportunních infekcí, a může zvýšit riziko rozvoje malignit, včetně malignit postihujících kůži. Lékaři mají pacienty, především ty se souběžným onemocněním nebo známými faktory, jako je předchozí imunosupresivní terapie, pozorně sledovat. Pokud existuje podezření na toto riziko, má lékař na základě individuálního posouzení případu zvážit ukončení léčby (viz bod 4.3).

Infekce

Ozanimod způsobuje průměrný pokles lymfocytů v periferní krvi na přibližně 45 % výchozích hodnot z důvodu reverzibilní retence lymfocytů v lymfoidních tkáních. Ozanimod proto může zvýšit citlivost k infekcím (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby ozanimodem mají být k dispozici výsledky kompletního krevního obrazu (*complete blood cell count*, CBC), včetně počtu lymfocytů, získané v posledních 6 měsících nebo po ukončení předchozí terapie MS nebo UC.

Vyšetření CBC se také doporučuje provádět pravidelně v průběhu léčby. Pokud se potvrdí absolutní počet lymfocytů $< 0,2 \times 10^9/l$, má se léčba ozanimodem přerušit až do chvíle, než tato hodnota dosáhne $> 0,5 \times 10^9/l$, kdy lze zvážit opětovné zahájení léčby ozanimodem.

Zahájení podávání ozanimodu u pacientů s jakoukoliv aktivní infekcí se má odložit až do vymizení této infekce.

Pacienty je nutné poučit, aby lékaři neprodleně hlásili příznaky infekce. U pacientů s příznaky infekce v průběhu terapie je potřebné použít účinné diagnostické a terapeutické postupy. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, má se zvážit ukončení léčby ozanimodem.

Jelikož eliminace ozanimodu po ukončení jeho podávání může trvat až 3 měsíce, je nezbytné v průběhu celého tohoto období sledovat pacienta s ohledem na výskyt infekcí.

Předchozí a souběžná léčba antineoplastiky, nekortikoidními imunosupresivy nebo imunomodulátory

V klinických studiích MS a UC nebyla pacientům, kterým byl podáván ozanimod, souběžně podávána antineoplastika, nekortikoidní imunosupresiva (např. azathioprin a 6-merkaptopurin u UC) ani imunomodulátory určené k léčbě MS a UC. Očekává se, že souběžné použití ozanimodu s jakoukoliv z těchto terapií by zvýšilo riziko imunosuprese, a je třeba se mu vyhnout.

V klinických studiích UC bylo souběžné podávání kortikoidů povoleno a nejevilo se, že by mělo vliv na bezpečnost nebo účinnost ozanimodu, dlouhodobé údaje o souběžném podávání ozanimodu a kortikoidů jsou však stále omezené. Při přechodu z imunosupresivních přípravků na ozanimod je nutné vzít v úvahu poločas a mechanismus působení, aby se zabránilo aditivnímu imunitnímu účinku a zároveň se minimalizovalo riziko reaktivace onemocnění.

Obecně lze léčbu ozanimodem zahájit okamžitě po vysazení interferonu (IFN) nebo glatirameru.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

PML je oportunní virová infekce mozku způsobená JC virem (*John Cunningham virus*, JCV), který se typicky vyskytuje u imunokompromitovaných pacientů a může vést k úmrtí nebo těžké invaliditě. PML byla hlášena u pacientů léčených ozanimodem (viz bod 4.8). Infekce JCV vedoucí k PML je spojována s některými rizikovými faktory (např. polyterapií imunosupresivy, těžce imunokompromitovanými pacienty). Typické příznaky spojené s PML jsou rozličné, k jejich rozvoji dochází v rámci dnů až týdnů a zahrnují progresivní slabost na jedné straně těla nebo neobratnost končetin, poruchy vidění a změny v myšlení, paměti a orientaci vedoucí ke zmatenosti a změnám osobnosti.

Lékaři mají bedlivě sledovat klinické příznaky nebo nálezy MRI, které mohou naznačovat PML. Nálezy při vyšetření MRI mohou být patrné před klinickými známkami nebo příznaky. Pokud existuje podezření na PML, musí se léčba ozanimodem přerušit, dokud nebude PML vyloučena. Při potvrzení PML musí být léčba ozanimodem ukončena.

Imunitní rekonstituční zánětlivý syndrom (IRIS) byl hlášen u pacientů s MS léčených modulatory receptorů S1P, u kterých se rozvinula PML a následně byla ukončena léčba. IRIS představuje klinické zhoršení pacientova stavu, které může být rychlé. Může vést k závažným neurologickým komplikacím nebo úmrtí a je často spojeno s charakteristickými změnami patrnými při vyšetření MRI. IRIS se u pacientů s PML obvykle objevil během týdnů až měsíců po ukončení léčby modulatory receptorů S1P. Rozvoj IRIS má být sledován a související zánět má být odpovídajícím způsobem léčen.

Vakcinace

O účinnosti a bezpečnosti vakcinace u pacientů užívajících ozanimod nejsou dostupné žádné klinické údaje. Po dobu léčby a v průběhu 3 měsíců po léčbě ozanimodem se nemají podávat živé oslabené vakcíny.

Pokud je použití živých oslabených vakcín nezbytné, mají být podány alespoň 1 měsíc před zahájením léčby ozanimodem. Před zahájením léčby ozanimodem se doporučuje očkování proti planým neštovicím (*Varicella Zoster Virus*, VZV) u pacientů bez doložené imunity vůči VZV.

Kožní neoplazie

Polovina neoplazií hlášených v souvislosti s ozanimodem v kontrolovaných studiích MS fáze 3 sestávala z nemelanomových kožních malignit, přičemž bazocelulární karcinom byl nejčastější kožní neoplazií a byl hlášen s obdobnou mírou výskytu ve skupině používající ozanimod v kombinaci (0,2 %, 3 pacienti) a skupině používající IFN β -1a (0,1 %, 1 pacient).

V kontrolovaných klinických studiích UC u pacientů léčených ozanimodem měl jeden pacient (0,2 %) dlaždicobuněčný karcinom kůže v indukčním období a jeden pacient (0,4 %) bazocelulární karcinom v udržovacím období. U pacientů, jimž bylo podáváno placebo, nebyly žádné případy.

Protože existuje potenciální riziko maligního bujení kůže, je třeba pacienty léčené ozanimodem varovat před vystavováním se slunečnímu záření bez ochrany. Tito pacienti nesmí podstupovat souběžnou fototerapii UV-B zářením nebo fotochemoterapii PUVA (psoralen + UVA světlo).

Makulární edém

V souvislosti s užíváním ozanimodu byl u pacientů s preexistujícími rizikovými faktory nebo komorbiditami pozorován makulární edém s příznaky svědčícími o poruše vidění nebo bez nich (viz bod 4.8).

U pacientů s uveitidou nebo diabetem mellitem v anamnéze nebo základním/souběžným onemocněním sítnice existuje zvýšené riziko makulárního edému (viz bod 4.8). Doporučuje se, aby pacienti s diabetem mellitem, uveitidou nebo s onemocněním sítnice v anamnéze podstoupili oftalmologické vyšetření před zahájením léčby ozanimodem a absolvovali následné kontroly v průběhu léčby ozanimodem.

Pacienti s příznaky svědčícími o poruše vidění v souvislosti s makulárním edémem mají být vyšetřeni a v případě potvrzení diagnózy má být léčba ozanimodem přerušena. Při rozhodování, zda po vymizení příznaků obnovit léčbu ozanimodem, se mají zvážit možné výhody a rizika pro daného pacienta.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)

PRES je syndrom charakterizovaný náhlým nástupem závažné bolesti hlavy, zmatenosti, epileptických záchvatů a ztráty zraku. Příznaky PRES jsou obvykle reverzibilní, ale mohou se rozvinout v ischemickou mozkovou příhodu nebo krvácení do mozku. V kontrolovaných klinických hodnoceních MS s ozanimodem byl hlášen jeden případ PRES u pacienta se syndromem Guillaina-Barrého. Pokud existuje podezření na PRES, má se léčba ozanimodem ukončit.

Účinky na krevní tlak

V kontrolovaných klinických studiích MS a UC byla hypertenze hlášena s vyšší četností u pacientů léčených ozanimodem než u pacientů léčených IFN β -1a intramuskulárně (i.m.) (MS) nebo placebem (UC) a u pacientů léčených souběžně ozanimodem a selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRIs) nebo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (*serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor*, SNRIs) (viz bod 4.8). Krevní tlak se má během léčby ozanimodem pravidelně monitorovat.

Respirační účinky

Ozanimod se má používat s opatrností u pacientů se závažnými respiračními onemocněními, plicní fibrózou a chronickou obstrukční plicní nemocí.

Souběžně podávané léčivé přípravky

Souběžné podávání ozanimodu s inhibitory monoaminoxidázy (*monoamine oxidase*, MAO) nebo s induktorem CYP2C8 (rifampicinem) se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Ženy ve fertilním věku

Vzhledem k riziku pro plod je ozanimod kontraindikován během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Před zahájením léčby musí být ženy ve fertilním věku informovány o tomto riziku pro plod, musí mít negativní těhotenský test a během léčby a 3 měsíce po jejím přerušení musí používat účinnou antikoncepci (viz body 4.3 a 4.6 a informace obsažené v lékařském kontrolním seznamu).

Návrat aktivity onemocnění u MS po přerušení podávání ozanimodu

Po přerušení podávání jiného modulátoru receptoru S1P byla vzácně hlášena závažná exacerbace onemocnění, včetně návratu aktivity (rebound) onemocnění. V dlouhodobé prodloužené studii ozanimodu byly po trvalém vysazení ozanimodu hlášeny klinické relapsy u 3,3 % pacientů, nedošlo však k závažné exacerbaci onemocnění ani závažnému zvýšení invalidity. Po ukončení léčby ozanimodem mají být pacienti sledováni z hlediska návratu aktivity onemocnění a podle potřeby se má zahájit odpovídající léčba.

Po ukončení léčby ozanimodem z důvodu PML se u pacientů doporučuje sledovat rozvoj imunitního rekonstitučního zánětlivého syndromu (PML-IRIS) (viz „Progresivní multifokální leukoencefalopatie“ výše).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Obsah draslíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez draslíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčba antineoplastiky, imunomodulátory nebo nekortikoidními imunosupresivy

Léčba antineoplastiky, imunomodulátory nebo nekortikoidními imunosupresivy nemá probíhat souběžně s podáváním ozanimodu z důvodu rizika aditivního účinku na imunitní systém (viz body 4.3 a 4.4).

Vakcinace

V průběhu léčby ozanimodem a až 3 měsíce po léčbě může být očkování méně účinné. Použití živých oslabených vakcín může představovat riziko infekcí a z toho důvodu se nemá provádět v průběhu léčby ozanimodem a ještě 3 měsíce po léčbě (viz bod 4.4).

Účinek inhibitorů monoaminoxidázy (MAO) na ozanimod

Potenciál pro klinickou interakci s inhibitory MAO nebyl studován. Nicméně souběžné podání s inhibitory monoaminoxidázy B (MAO-B) může snížit expozici majoritních aktivních metabolitů a může mít za následek sníženou klinickou odpověď. Souběžné podání ozanimodu s inhibitory MAO (např. selegilinem, fenelzinem) se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Účinek induktorů CYP2C8 na ozanimod

Souběžné podání rifampicinu (silného induktoru CYP3A a P-gp a středně silného induktoru CYP2C8) v dávce 600 mg jednou denně v ustáleném stavu a ozanimodu v jednorázové dávce 0,92 mg snížilo expozici (AUC) majoritních aktivních metabolitů přibližně o 60 % prostřednictvím indukce CYP2C8, což může mít za následek sníženou klinickou odpověď. Souběžné podání induktorů CYP2C8 (např. rifampicinu) s ozanimodem se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Účinky ozanimodu na léčivé přípravky, které zpomalují srdeční frekvenci nebo atrioventrikulární převod (např. beta-blokátory nebo blokátory kalciového kanálu)

U zdravých subjektů nemělo podání jedné dávky 0,23 mg ozanimodu s propranololem s dlouhotrvajícím účinkem v dávce 80 mg v ustáleném stavu nebo s diltiazemem v dávce 240 mg jednou denně za následek žádné dodatečné klinicky významné změny srdeční frekvence a PR intervalu v porovnání se samotným propranololem nebo samotným diltiazemem. Při zahájení léčby ozanimodem u pacientů, kteří se léčí beta-blokátory nebo blokátory kalciového kanálu je nutné postupovat s opatrností (viz bod 4.4). Pacienti léčení jinými léčivými přípravky způsobujícími bradykardii nebo antiarytmiky (která byla u pacientů s bradykardií spojena s případy *torsades de pointes*) nebyli v souvislosti s ozanimodem studováni.

Účinek inhibitorů CYP2C8 na ozanimod

Souběžné podání gemfibrozilu (silného inhibitoru CYP2C8) v dávce 600 mg dvakrát denně v ustáleném stavu a ozanimodu v jednorázové dávce 0,46 mg zvýšilo expozici (AUC) majoritních aktivních metabolitů přibližně o 47 % až 69 %. Při souběžném použití ozanimodu se silnými inhibitory CYP2C8 (např. gemfibrozilem, klopido-grelem) se doporučuje postupovat s opatrností.

Účinek inhibitorů proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP) na ozanimod

Souběžné podávání ozanimodu s cyklosporinem, silným inhibitorem BCRP, nemělo žádný vliv na expozici ozanimodu a jeho hlavních aktivních metabolitů (CC112273 a CC1084037).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Přípravek Zeposia je kontraindikován u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci (viz bod 4.3). Proto musí mít ženy ve fertilním věku před zahájením léčby potvrzený negativní těhotenský test, který je třeba ve vhodných intervalech opakovat. Musí jim být poskytnuto poradenství ohledně rizika pro plod. Ženy ve fertilním věku musí během léčby ozanimodem a po dobu 3 měsíců po přerušení jeho podávání používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Specifická opatření jsou také zahrnuta v lékařském kontrolním seznamu. Tato opatření musí být provedena před předepsáním ozanimodu pacientkám a musí být dodržována během léčby.

Při ukončení léčby ozanimodem z důvodu plánování těhotenství je třeba zvážit možný návrat aktivity onemocnění (viz bod 4.4).

Těhotenství

Údaje o podávání ozanimodu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu včetně ztráty plodu a anomálií, zejména malformací krevních cév, generalizovaného edému (anasarka) a malpozice varlat a obratlů (viz bod 5.3). Je známo, že sfingosin-1-fosfát se během embryogeneze podílí na tvorbě cév (viz bod 5.3).

V důsledku toho je přípravek Zeposia během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Podávání přípravku Zeposia se má ukončit 3 měsíce před plánovaným otěhotněním (viz bod 4.4). Pokud žena během léčby otěhotní, musí být léčba přípravkem Zeposia přerušena. Je třeba poskytnout lékařské poradenství ohledně rizika škodlivých účinků na plod spojených s léčbou a má se provést ultrasonografické vyšetření.

Kojení

Ozanimod/metabolity jsou vylučovány během laktace do mléka léčených zvířat (viz bod 5.3). Z důvodu možných závažných nežádoucích účinků ozanimodu/metabolitů u kojených dětí nemají ženy léčené ozanimodem kojit.

Fertilita

Údaje o fertilitě u člověka nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zeposia nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou nazofaryngitida (12,3 %), zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT) (5 %) a zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy (GGT) (5,4 %). Zahájení léčby ozanimodem může vést k přechodné bradykardii, která obvykle do konce prvního týdne vymizí. K dalším závažným nežádoucím účinkům patří závažné oportunní infekce (u pacientů léčených ozanimodem byla hlášena PML), makulární edém (viz bod 4.4), hypertenze a ve vzácných případech klinicky významné poškození jater (viz bod 4.4).

V klinických studiích MS souvisely nejčastější nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby se zvýšením hodnot jaterních enzymů (1,1 %). Ke zvýšením hodnot jaterních enzymů vedoucím k přerušení léčby došlo v kontrolovaných klinických studiích UC u 0,4 % pacientů. Souhrnný bezpečnostní profil byl u pacientů s roztroušenou sklerózou a pacientů s ulcerózní kolitidou podobný.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených ozanimodem v klinických studiích MS a UC a v rámci spontánních hlášení po uvedení na trh jsou uvedeny níže dle tříd orgánových systémů (*system organ class*, SOC) a frekvence u všech nežádoucích účinků. V rámci každé SOC a skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky

SOC	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Velmi časté	Nazofaryngitida
	Časté	Faryngitida
		Virová infekce dýchacích cest*****
		Infekce močových cest*,*****
		Herpes zoster*****
		Herpes simplex*****
	Vzácné	Progresivní multifokální leukoencefalopatie
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Lymfopenie*****
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita (zahrnující vyrážku a kopřivku*)
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
Poruchy oka	Méně časté	Makulární edém**
Srdeční poruchy	Časté	Bradykardie*,*****
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze*†,*****
		Ortostatická hypotenze
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy*****
		Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy*****
		Zvýšená hladina bilirubinu v krvi*****
	Vzácné	Poškození jater****
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Periferní edém
Vyšetření	Časté	Abnormální výsledky funkčního vyšetření plic*****

*Alespoň jeden z těchto nežádoucích účinků byl hlášen jako závažný

† Zahrnuje hypertenzi, esenciální hypertenzi a zvýšený krevní tlak (viz bod 4.4).

** u pacientů s preexistujícími faktory (viz bod 4.4)

*** včetně zhoršeného výsledku funkčního vyšetření plic, abnormálních výsledků spirometrie, snížené usilovné vitální kapacity, snížené difuzní kapacity oxidu uhelnatého, snížené hodnoty usilovně vydechnutého objemu vzduchu

**** Nežádoucí účinky z hlášení po uvedení na trh

***** viz Popis vybraných nežádoucích účinků

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšené hladiny jaterních enzymů

V klinických studiích MS se u 1,6 % pacientů léčených ozanimodem v dávce 0,92 mg a u 1,3 % pacientů léčených IFN β -1a i.m. vyskytla zvýšení ALT odpovídající 5násobku ULN nebo větší. Zvýšení odpovídající 3násobku ULN nebo větší se vyskytla u 5,5 % pacientů léčených ozanimodem a u 3,1 % pacientů léčených IFN β -1a i.m. Medián doby do zvýšení na hodnotu odpovídající 3násobku

ULN byl 6 měsíců. Většina (79 %) pacientů pokračovala léčbou ozanimodem, přičemž přibližně během 2-4 týdnů se hodnoty vrátily na < 3násobek ULN. Léčba ozanimodem byla ukončena z důvodu potvrzeného zvýšení vyššího než 5násobek ULN. Obecně byl výskyt ukončení léčby z důvodu zvýšených hodnot jaterních enzymů 1,1 % u pacientů s MS léčených ozanimodem v dávce 0,92 mg a 0,8 % u pacientů léčených IFN β -1a i.m.

V klinických studiích UC se v indukčním období zvýšení hodnoty ALT odpovídající 5násobku hodnoty ULN nebo vyšší vyskytlo u 0,9 % pacientů léčených ozanimodem v dávce 0,92 mg a u 0,5 % pacientů užívajících placebo; v udržovacím období ke zvýšení ALT došlo u 0,9 % pacientů, resp. u žádného z pacientů. Zvýšení hodnoty ALT na hodnotu odpovídající 3násobku ULN nebo vyšší se v indukčním období vyskytlo u 2,6 % pacientů s UC léčených ozanimodem v dávce 0,92 mg a u 0,5 % pacientů užívajících placebo; v udržovacím období ke zvýšení ALT došlo u 2,3 % pacientů, resp. u žádného z pacientů. V kontrolovaných a nekontrolovaných klinických studiích UC pokračovala většina (96 %) pacientů s hodnotou ALT vyšší než 3násobek hodnoty ULN v léčbě ozanimodem; hodnoty ALT opět klesly na méně než 3násobek ULN během přibližně 2 až 4 týdnů.

Obecně byla léčba ukončena v důsledku zvýšených hodnot jaterních enzymů v kontrolovaných klinických studiích UC u 0,4 % pacientů léčených ozanimodem v dávce 0,92 mg a u žádného z pacientů užívajících placebo.

Po uvedení na trh bylo hlášeno těžké poškození jater (viz bod 4.4).

Bradyarytmie

Po úvodní dávce ozanimodu 0,23 mg došlo k nejvyššímu průměrnému snížení srdeční frekvence v poloze sedící/ležící na zádech oproti výchozí hodnotě v 5. hodině 1. dne (pokles o 1,2 tepu za minutu v klinických studiích MS a o 0,7 tepu za minutu v klinických studiích UC), a v 6. hodině se hodnota vrátila směrem k hodnotě výchozí. S pokračující eskalací dávky nebyly zaznamenány žádné klinicky relevantní poklesy srdeční frekvence.

V klinických studiích MS byla bradykardie hlášena u 0,5 % pacientů léčených ozanimodem oproti 0 % pacientů léčených IFN β -1a i.m. v den zahájení léčby (1. den). Po 1. dni byl výskyt bradykardie u pacientů léčených ozanimodem 0,8 % oproti 0,7 % u pacientů léčených IFN β -1a i.m. (viz bod 5.1). Pacienti s bradykardií byli obvykle asymptomaticí. Srdeční frekvence pod 40 úderů za minutu nebyla pozorována.

V klinických studiích MS byl atrioventrikulární blok prvního stupně hlášen u 0,6 % (5/882) pacientů léčených ozanimodem oproti 0,2 % (2/885) pacientům léčeným IFN β -1a i.m.. Z případů hlášených v souvislosti s podáváním ozanimodu jich bylo 1. den hlášeno 0,2 % a po 1. dni 0,3 %.

V klinických studiích UC byla během indukčního období hlášena bradykardie v den zahájení léčby (1. den) u 0,2 % pacientů léčených ozanimodem a u žádného z pacientů užívajících placebo. Po 1. dni byla bradykardie hlášena u 0,2 % pacientů léčených ozanimodem. V průběhu udržovacího období nebyla bradykardie hlášena.

Zvýšený krevní tlak

V klinických studiích MS měli pacienti léčení ozanimodem oproti pacientům léčeným IFN β -1a i.m. zvýšený systolický tlak v průměru o 1-2 mm Hg a diastolický tlak přibližně o 1 mm Hg. Zvýšení systolického tlaku bylo poprvé zaznamenáno po přibližně 3 měsících od zahájení léčby a v průběhu léčby zůstalo toto zvýšení stabilní.

Příhody v souvislosti s hypertenzí (hypertenze, esenciální hypertenze a zvýšený krevní tlak) byly jako nežádoucí účinky hlášeny u 4,5 % pacientů léčených ozanimodem v dávce 0,92 mg a u 2,3 % pacientů léčených IFN β -1a i.m.

V indukčním období klinických studií UC činilo průměrné zvýšení hodnoty systolického tlaku u pacientů léčených ozanimodem oproti pacientům užívajícím placebo 1,4 mm Hg (3,7 vs. 2,3 mm Hg) a v případě diastolického tlaku to bylo 1,7 mm Hg (2,3 vs. 0,6 mm Hg). V udržovacím období činilo průměrné zvýšení hodnoty systolického tlaku u pacientů léčených ozanimodem oproti

pacientům užívajícím placebo 3,6 mm Hg (5,1 vs. 1,5 mm Hg) a v případě diastolického tlaku 1,4 mm Hg (2,2 vs. 0,8 mm Hg).

V indukčním období byla hypertenze jako nežádoucí účinek hlášena u 1,2 % pacientů léčených ozanimodem v dávce 0,92 mg a u žádného z pacientů užívajících placebo. V udržovacím období byla hypertenze hlášena u 2,2 % pacientů v obou léčených skupinách. Hypertenzní krize byla hlášena u dvou pacientů užívajících ozanimod, kteří se zotavili bez přerušení léčby, a u jednoho pacienta užívajícího placebo.

Pokles počtu lymfocytů v krvi

K poklesu počtu lymfocytů na méně než $0,2 \times 10^9/l$ došlo v klinických studiích MS u 3,3 % pacientů a v kontrolovaných klinických studiích s UC u 3 % pacientů, přičemž při pokračující léčbě ozanimodem se hodnoty obecně navrátily k hodnotám vyšším než $0,2 \times 10^9/l$.

Infekce

V klinických studiích MS byl celkový výskyt infekcí u pacientů léčených ozanimodem v dávce 0,92 mg podobný jako u pacientů léčených IFN β -1a i.m. (35 %). Celkový výskyt závažných infekcí v klinických studiích MS byl podobný u ozanimodu (1 %) a u IFN β -1a i.m. (0,8 %).

V indukčním období klinických studií UC byl celkový výskyt infekcí a výskyt závažných infekcí podobný u pacientů léčených ozanimodem nebo placebem (9,9 % vs. 10,7 %, resp. 0,8 % vs. 0,4 %). V udržovacím období byl celkový výskyt infekcí u pacientů léčených ozanimodem vyšší než u pacientů užívajících placebo (23 % vs. 12 %) a výskyt závažných infekcí byl podobný (0,9 % vs. 1,8 %).

Podávání ozanimodu zvýšilo riziko herpetických infekcí, infekcí horních cest dýchacích a infekcí močových cest.

Herpetické infekce

V klinických studiích MS byl hlášen herpes zoster jako nežádoucí účinek u 0,6 % pacientů léčených ozanimodem v dávce 0,92 mg a u 0,2 % pacientů léčených IFN β -1a i.m..

V indukčním období klinických studií UC byl herpes zoster hlášen u 0,4 % pacientů užívajících ozanimod v dávce 0,92 mg a u žádného z pacientů užívajících placebo. V udržovacím období byl herpes zoster hlášen u 2,2 % pacientů užívajících ozanimod v dávce 0,92 mg a u 0,4 % pacientů užívajících placebo. Žádný z případů nebyl závažný ani diseminovaný.

Respirační systém

V souvislosti s léčbou ozanimodem byla pozorována mírná, na dávce závislá snížení hodnoty usilovně vydechnutého objemu vzduchu za jednu vteřinu (*forced expiratory volume*, FEV1) a usilovné vitální kapacity (*forced vital capacity*, FVC). Ve 3. a 12. měsíci léčby v klinických studiích MS byl medián změn od výchozí hodnoty FEV1 (FVC) ve skupině používající ozanimod v dávce 0,92 mg $-0,07$ l resp. $-0,1$ l ($-0,05$ l a $-0,065$ l) s menšími změnami oproti výchozí hodnotě ve skupině používající IFN β -1a (FEV1: $-0,01$ l a $-0,04$ l; FVC: $0,00$ l a $-0,02$ l).

Podobně jako v klinických studiích MS bylo i v indukčním období klinických studií UC u ozanimodu ve srovnání s placebem pozorováno malé průměrné snížení hodnot funkčního vyšetření plic (FEV1 a FVC). V udržovacím období nedocházelo po dlouhodobější léčbě ozanimodem k jejich dalšímu poklesu a zmíněné malé změny hodnot funkčního vyšetření plic byly u pacientů znovu randomizovaných k užívání placeba reverzibilní.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciciucinky, případně na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10, e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz.

4.9 Předávkování

V případě předávkování ozanimodem monitorujte u pacienta známky a příznaky bradykardie, což může obnášet hospitalizaci a sledování pacienta přes noc až do druhého dne. Jsou nezbytná pravidelná vyšetření srdeční frekvence a krevního tlaku; doporučuje se též provést vyšetření EKG (viz body 4.4 a 5.1). Pokles srdeční frekvence indukovaný ozanimodem lze zvrátit parenterálním podáním atropinu nebo isoprenalinu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, modulátory sfingosin-1-fosfátového (S1P) receptoru, ATC kód: L04AE02

Mechanismus účinku

Ozanimod je silný modulátor receptoru pro sfingosin-1-fosfát (S1P), který se s vysokou afinitou váže na receptory 1 a 5 pro sfingosin-1-fosfát. Ozanimod vykazuje minimální nebo žádnou aktivitu vůči S1P₂, S1P₃ a S1P₄. V podmínkách *in vitro* vykazovaly ozanimod a jeho hlavní aktivní metabolity podobnou aktivitu a selektivitu vůči S1P₁ a S1P₅. Mechanismus terapeutického účinku ozanimodu u pacientů s MS a UC není známý, ale může zahrnovat pokles migrace lymfocytů do centrální nervové soustavy (*central nervous system*, CNS) a střev.

Ozanimodem indukované snížení počtu lymfocytů v periferním krevním oběhu má diferencující účinky na subpopulace leukocytů, dochází k výraznějšímu poklesu počtu buněk podílejících se na adaptivní imunitní odpovědi. Na buňky podílející se na vrozené imunitní odpovědi, které přispívají k tzv. imunitnímu dozoru (*immunosurveillance*), má ozanimod jen minimální vliv.

Ozanimod se u člověka extenzivně metabolizuje za tvorby mnoha cirkulujících aktivních metabolitů včetně dvou hlavních metabolitů (viz bod 5.2). Přibližně 94 % expozice cirkulujícího celkového množství léčivých látek představuje u člověka ozanimod (6 %) a jeho dva hlavní metabolity CC112273 (73 %) a CC1084037 (15 %) (viz bod 5.2).

Farmakodynamické účinky

Pokles počtu lymfocytů v periferní krvi

V aktivně kontrolovaných klinických studiích MS a placebem kontrolovaných klinických studiích UC průměrný počet lymfocytů poklesl za 3 měsíce na přibližně 45 % výchozí hodnoty (přibližný průměrný počet lymfocytů v krvi $0,8 \times 10^9/l$) a během léčby ozanimodem zůstal stabilní. Po ukončení léčby ozanimodem v dávce 0,92 mg byl medián doby do návratu počtu lymfocytů v periferní krvi do normálního rozmezí přibližně 30 dní, přičemž u zhruba 80 % až 90 % pacientů se hodnota vrátila k normálu během 3 měsíců (viz body 4.4 a 4.8).

Snížení hladiny fekálního kalprotektinu (FCP)

U pacientů s UC vedla léčba ozanimodem v indukčním období k poklesu hladiny zánětlivého markeru fekálního kalprotektinu (*faecal calprotectin*, FCP). Tato snížená hodnota byla zachována i během udržovacího období.

Srdeční frekvence a rytmus

Ozanimod může při úvodním podání způsobit přechodný pokles srdeční frekvence (viz body 4.4 a 4.8). Tento negativní chronotropní účinek souvisí mechanicky s aktivací s G-proteinem spojených dovnitř směřujících draslíkových kanálků (*G-protein-coupled inwardly rectifying potassium*, GIRK)

prostřednictvím stimulace receptoru $5HT_{1D}$ ozanimodem a jeho aktivními metabolity, což vede k buněčné hyperpolarizaci a snížené excitabilitě s maximálním účinkem na srdeční frekvenci zaznamenaným do 5 hodin od podání. Kvůli jeho funkčnímu antagonismu na $5HT_{1D}$ receptorech režim zvyšování dávky ozanimodu 0,23 mg následované 0,46 mg a 0,92 mg postupně desenzibilizuje GIRK kanály, dokud není dosaženo udržovací dávky. Po období zvyšování dávky se s pokračující léčbou ozanimodem srdeční frekvence navrátí k výchozí hodnotě.

Potenciál k prodloužení QT intervalu

V randomizované, pozitivně a placebem kontrolované podrobné QT studii se zdravými subjekty, za použití 14denního režimu zvyšování dávky s 0,23 mg denně po dobu 4 dní, 0,46 mg denně po dobu 3 dní, 0,92 mg denně po dobu 3 dní a 1,84 mg denně po dobu 4 dní, nebyl pozorován žádný důkaz prodloužení QTc, což bylo prokázáno pomocí horní hranice 95% jednostranného intervalu spolehlivosti (*confidence interval*, CI), která byla nižší než 10 ms. Analýza koncentrace-QTc u ozanimodu a hlavních aktivních metabolitů CC112273 a CC1084037 za použití údajů z jiné studie fáze 1 prokázala horní hranici 95% CI pro QTc odvozený z modelu (korigovaný na placebo a výchozí hodnotu) pod 10 ms při maximální dosažené koncentraci s dávkami ozanimodu $\geq 0,92$ mg jednou denně.

Klinická účinnost a bezpečnost

Roztroušená skleróza

Ozanimod byl hodnocen ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, dvojitě matoucích, aktivně kontrolovaných klinických hodnoceních fáze 3 s paralelními skupinami, s podobným designem a cílovými parametry, u pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou (RRMS). Studie 1 – SUNBEAM, byla studie trvající 1 rok, přičemž pacienti pokračovali v přidělené léčbě po uplynutí 12 měsíců až do chvíle, kdy studii dokončil poslední pacient. Studie 2 – RADIANCE, byla studie trvající 2 roky.

Ozanimod byl podáván v dávkách 0,92 mg a 0,46 mg perorálně jednou denně, přičemž po úvodní dávce 0,23 mg 1.-4. den následovalo zvyšování dávky na dávku 0,46 mg 5.-7. den a od 8. dne dále byla podávána přidělená dávka. Dávka aktivního komparátoru IFN β -1a byla 30 mikrogramů a byla podávána intramuskulárně jednou týdně.

Obě studie zahrnovaly pacienty s aktivním onemocněním, definovaným výskytem alespoň jednoho relapsu v uplynulém roce nebo alespoň jednoho relapsu v uplynulých dvou letech, s průkazem alespoň jedné gadolinium vychytávající (GdE) léze v uplynulém roce a kteří měli skóre Kurtzkeho škály postižení (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) v rozmezí 0 až 5,0.

Neurologická vyšetření byla provedena na začátku studie, poté každé 3 měsíce a v době očekávaného relapsu. Vyšetření magnetickou rezonancí (*magnetic resonance imaging*, MRI) bylo provedeno na počátku studií (studie 1 a 2), po 6 měsících (SUNBEAM), po 1 roce (studie 1 a 2), a po 2 letech (RADIANCE).

Primární cílový parameter studií SUNBEAM i RADIANCE byl anualizovaný výskyt relapsů (*annualised relapse rate*, ARR) v průběhu léčebného období (minimálně 12 měsíců) pro studii SUNBEAM a 24 měsíců pro studii RADIANCE. Klíčové sekundární cílové parametry zahrnovaly: 1) počet nových nebo zvětšujících se hyperintenzních T2 lézí podle MRI v průběhu 12 a 24 měsíců; 2) počet T1 Gd vychytávajících lézí podle MRI ve 12 a 24 měsících; a 3) čas do potvrzené progresy invalidity, definované jako minimálně 1 bodový nárůst skóre EDSS oproti výchozí hodnotě, přetrvávající alespoň 12 týdnů. Potvrzená progresy invalidity byla prospektivně hodnocena v souhrnné analýze studií 1 a 2.

Ve studii SUNBEAM bylo 1 346 pacientů randomizováno k podávání ozanimodu v dávce 0,92 mg ($n = 447$), ozanimodu v dávce 0,46 mg ($n = 451$) nebo IFN β -1a i.m. ($n = 448$); 94 % pacientů léčených ozanimodem v dávce 0,92 mg, 94 % pacientů léčených ozanimodem v dávce 0,46 mg a 92 % pacientů léčených IFN β -1a i.m. studii dokončilo. Ve studii RADIANCE bylo 1 313 pacientů randomizováno k podávání ozanimodu v dávce 0,92 mg ($n = 433$), ozanimodu v dávce 0,46 mg

(n = 439) nebo IFN β -1a i.m. (n = 441); 90 % pacientů léčených ozanimodem v dávce 0,92 mg, 85 % pacientů léčených ozanimodem v dávce 0,46 mg a 85 % pacientů léčených IFN β -1a i.m. studii dokončilo. Průměrný věk pacientů, kteří se těchto 2 studií zúčastnili, byl 35,5 let (rozmezí 18–55), pacientů ženského pohlaví bylo 67 % a průměrná doba od prvního nástupu příznaků MS byla 6,7 let. Medián skóre EDSS na začátku studie byl 2,5; přibližně jedna třetina pacientů byla předtím léčena léčivými modifikujícími průběh onemocnění (*disease-modifying therapy*, DMT), především interferonem nebo glatiramer-acetátem. Na počátku studie byl průměrný počet relapsů v předchozím roce 1,3 a 45 % pacientů mělo jednu nebo více T1 Gd vychytávajících lézí (průměr 1,7).

Výsledky studií SUNBEAM a RADIANCE jsou znázorněny v tabulce 3. Účinnost byla prokázána u ozanimodu v dávce 0,92 mg, přičemž pozorovaný vliv dávky na cílové parametry je uveden v tabulce 3. Prokázání účinnosti dávky 0,46 mg bylo méně výrazné, protože při této dávce se neprokázal významný účinek na primární cílový parametr ve studii RADIANCE, když se zvažovala preferovaná strategie negativního binomického modelu.

Tabulka 3: Klíčové klinické a MRI cílové parametry u pacientů s RMS ze studie 1 - SUNBEAM a studie 2 - RADIANCE

Cílové parametry	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) %
Klinické cílové parametry				
Anualizovaný výskyt relapsů (primární cílový parametr) relativní pokles	0,181	0,350	0,172	0,276
	48 % (p < 0,0001)		38 % (p < 0,0001)	
Podíl pacientů bez relapsu**	78 % (p = 0,0002) ¹	66 %	76 % (p = 0,0012) ¹	64 %
Podíl pacientů s potvrzenou 3měsíční progresí invalidity (CDP) ^{†2} Poměr rizik (95% CI)	7,6 % ozanimod vs. 7,8 % IFN β-1a i.m. 0,95 (0,679; 1,330)			
Podíl pacientů s potvrzenou 6měsíční CDP ^{†2#} Poměr rizik (95% CI)	5,8 % ozanimod vs. 4,0 % IFN β-1a i.m. 1,413 (0,922; 2,165)			
Cílové parametry MRI				
Průměrný počet nových nebo zvětšujících se T2 hyperintenzních lézí při MRI ³ Relativní pokles	1,465	2,836	1,835	3,183
	48 % (p < 0,0001)		42 % (p < 0,0001)	
Průměrný počet T1 Gd vychytávajících lézí ⁴ Relativní pokles	0,160	0,433	0,176	0,373
	63 % (p < 0,0001)		53 % (p = 0,0006)	

*Průměrná doba trvání byla 13,6 měsíce

**Nominální p-hodnota pro cílové parametry nezahrnuté do hierarchického testování a neupravené pro multiplicitu

[†] Progrese invalidity definovaná jako 1bodové zvýšení skóre EDSS potvrzené za 3 měsíce nebo za 6 měsíců

[#] V *post hoc* analýze 6měsíční CDP, která zahrnovala údaje z nezasepleného prodloužení (Studie 3), bylo zjištěno, že poměr rizik (95% CI) je 1,040 (0,730; 1,482).

¹ Log rank test

² Prospektivně plánovaná souhrnná analýza studií 1 a 2

³ Za 12 měsíců pro Studii 1 a za 24 měsíců pro Studii 2

⁴ Ve 12 měsících pro Studii 1 a ve 24 měsících pro Studii 2

Ve studiích SUNBEAM a RADIANCE měla léčba ozanimodem v dávce 0,92 mg za následek pokles průměrné procentuální změny normalizovaného objemu mozku oproti výchozí hodnotě v porovnání s IFN beta-1a i.m. (-0,41 % versus -0,61 %; respektive -0,71 % versus -0,94 %; nominální p-hodnota pro obě studie < 0,0001).

Do studií byli zařazeni DMT naivní a dříve léčení pacienti s aktivním onemocněním, jak je definováno klinickými znaky nebo zobrazovacími metodami. *Post hoc* analýzy populací pacientů s rozdílnými výchozími úrovněmi aktivity onemocnění, včetně aktivního a vysoce aktivního onemocnění, ukázaly, že účinnost ozanimodu v klinických a zobrazovacích cílových parametrech byla konzistentní s celkovou populací.

Dlouhodobé údaje

Pacienti s RRMS, kteří dokončili studie SUNBEAM, RADIANCE, prodlouženou studii fáze 2 nebo PK/PD studii fáze 1, mohli vstoupit do otevřeného prodloužení (Studie 3 - DAYBREAK) a užívali ozanimod v dávce 0,92 mg jednou denně, aby bylo možné vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost a účinnost ozanimodu. Celkem 2 494 pacientů bylo ve studii DAYBREAK léčeno ozanimodem v dávce 0,92 mg jednou denně (736 pacientů přešlo z dávky interferonu beta-1a i.m. 30 µg jednou týdně, 877 pacientů přešlo z dávky ozanimodu 0,46 mg jednou denně a 881 pacientů pokračovalo s dávkou ozanimodu 0,92 mg jednou denně), přičemž medián doby léčby byl 68 měsíců až maximálně 81 měsíců. Upravený ARR pro všechny pacienty v průběhu léčebného období byl 0,098 (95% CI: 0,082; 0,117), přičemž 69,1 % pacientů zůstalo bez relapsu. Pacienti, kteří pokračovali s dávkou ozanimodu 0,92 mg do studie DAYBREAK, vykazovali ARR 0,090 (95% CI: 0,073; 0,111). Během studie došlo u celkem 379 (15,2 %) pacientů k potvrzené 6měsíční progresi invalidity.

Ulcerózní kolitida

Účinnost a bezpečnost ozanimodu byly hodnoceny ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích (TRUENORTH-I [indukční období] a TRUENORTH-M [udržovací období]) u dospělých pacientů ve věku do 75 let se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou. Do studie TRUENORTH-I byli zařazeni pacienti, kteří byli randomizováni v poměru 2 : 1 k užívání ozanimodu v dávce 0,92 mg nebo placebo. Po 10týdenním indukčním období (TRUENORTH-I) následovalo 42týdenní, randomizované, vyřazovací období udržení léčby (TRUENORTH-M); léčba trvala celkem 52 týdnů. Ozanimod byl při UC podáván v monoterapii (tj. bez souběžného použití biologické léčby a nekortikoidních imunosupresiv). O pacientech s UC ve věku ≥ 65 let je k dispozici omezené množství údajů.

Studie zahrnovala pacienty se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou definovanou ve výchozím stavu (0. týden) jako hodnota 6 až 12 na skóre Mayo, včetně endoskopického podskóre Mayo v hodnotě ≥ 2 .

Studie TRUENORTH-I (indukční studie)

Ve studii TRUENORTH-I byli pacienti randomizováni buď k podávání ozanimodu v dávce 0,92 mg užívaného perorálně jednou denně ($n = 429$) nebo placebo ($n = 216$) s počáteční titrací dávky (viz bod 4.2). Pacientům byly před indukčním obdobím a v jeho průběhu ve stabilní dávce souběžně podávány aminosalicyláty (např. mesalazin 71 %, sulfasalazin 13 %) a/nebo perorálně podávané kortikoidy (33 %).

U 30 % pacientů došlo k nedostatečné odpovědi, ztrátě odpovědi na léčbu nebo intoleranci blokátorů tumor nekrotizujícího faktoru (TNF). Z této skupiny pacientů léčených dříve biologickou léčbou byly 63 % podávány alespoň dvě nebo více biologických látek včetně blokátorů TNF; 36 % pacientů vůbec neodpovědělo na léčbu ani jedním blokátorem TNF; 65 % přestalo odpovídat na léčbu blokátorem TNF; 47 % byl podáván blokátor integrinového receptoru (např. vedolizumab). U 41 % pacientů byla zaznamenána intolerance imunomodulátorů a/nebo na ně tyto pacienti neodpovídali. Ve výchozím stavu měl medián skóre Mayo u těchto pacientů hodnotu 9, přičemž u 65 % pacientů byla tato hodnota nižší nebo rovna 9 a u 35 % vyšší než 9.

Primárním cílovým parametrem byla klinická remise v 10. týdnu a klíčovými sekundárními cílovými parametry v 10. týdnu byly klinická odpověď, zlepšení endoskopického nálezu a hojení sliznice.

Klinické remise, klinické odpovědi, zlepšení endoskopického nálezu a hojení sliznice dosáhl v 10. týdnu významně vyšší podíl pacientů léčených ozanimodem než pacientů užívajících placebo, jak to ukazuje tabulka 4.

Tabulka 4: Podíl pacientů, kteří v indukčním období studie TRUENORTH-I dosáhli cílových parametrů účinnosti (10. týden)

	Ozanimod 0,92 mg (n = 429)		Placebo (n = 216)		Rozdíl v léčbě % ^a (95% CI)
	n	%	n	%	
Klinická remise^b	79	18 %	13	6 %	12 % (7,5; 17,2)^f
Bez předchozí expozice blokátoru TNF	66/299	22 %	10/151	7 %	
Předchozí expozice blokátoru TNF	13/130	10 %	3/65	5 %	
Klinická odpověď^c	205	48 %	56	26 %	22 % (14,4; 29,3)^f
Bez předchozí expozice blokátoru TNF	157/299	53 %	44/151	29 %	
Předchozí expozice blokátoru TNF	48/130	37 %	12/65	19 %	
Zlepšení endoskopického nálezu^d	117	27 %	25	12 %	16 % (9,7; 21,7)^f
Bez předchozí expozice blokátoru TNF	97/299	32 %	18/151	12 %	
Předchozí expozice blokátoru TNF	20/130	15 %	7/65	11 %	
Hojení sliznice^e	54	13 %	8	4 %	9 % (4,9; 12,9)^g
Bez předchozí expozice blokátoru TNF	47/299	16 %	6/151	4 %	
Předchozí expozice blokátoru TNF	7/130	5 %	2/65	3 %	

CI = interval spolehlivosti, TNF = tumor nekrotizující faktor.

^a Rozdíl v léčbě (upravený vzhledem ke stratifikačním faktorům předchozí expozice blokátorům TNF a podávání kortikoidů ve výchozím stavu).

^b Klinická remise je definována jako podskóre rektálního krvácení (*rectal bleeding subscore*, RBS) = 0, podskóre frekvence stolice (*stool frequency subscore*, SFS) ≤ 1 (a pokles o ≥ 1 bod ve srovnání s výchozí hodnotou SFS) a endoskopické podskóre ≤ 1 bez křehkosti.

^c Klinická odpověď je definována jako snížení hodnoty na 9bodovém skóre Mayo od výchozího stavu o ≥ 2 body a ≥ 35 %, a snížení hodnoty RBS od výchozího stavu o ≥ 1 bod nebo absolutní hodnota RBS ≤ 1 bod.

^d Zlepšení endoskopického nálezu je definováno jako hodnota endoskopického skóre Mayo ≤ 1 bez křehkosti.

^e Hojení sliznice je definováno jako hodnota endoskopického skóre Mayo ≤ 1 bod bez křehkosti a současně histologická remise (Geboesovo skóre < 2,0, což naznačuje úplnou absenci neutrofilů v epiteliálních kryptách nebo *lamina propria*, žádné zvýšení počtu eozinofilů a žádnou destrukci krypt, eroze, ulcerace nebo granulační tkáň).

^f p < 0,0001.

^g p < 0,001.

Podskóre rektálního krvácení (*rectal bleeding subscore*, RBS) a podskóre frekvence stolice (*stool frequency subscore*, SFS)

Snížení hodnot podskóre rektálního krvácení a podskóre frekvence stolice bylo u pacientů léčených ozanimodem pozorováno již ve 2. týdnu (tj. 1 týden po dokončení nezbytné 7denní titrace dávky). Při podávání 0,92 mg ozanimodu dosáhl oproti podávání placeba nominálně významně vyšší podíl subjektů symptomatické remise definované jako RBS = 0, SFS ≤ 1 a pokles z výchozí hodnoty ≥ 1 v 5. týdnu (27 % vs. 15 %) a v 10. týdnu indukčního období (37,5 % vs. 18,5 %).

Pacienti, u kterých došlo ke snížení SFS a/nebo RBS alespoň o 1 bod oproti výchozí hodnotě, ale nedosáhli klinické odpovědi nebo klinické remise v 10. týdnu studie TRUENORTH-I, vykazovali zvýšenou míru symptomatické remise po dalších 5 týdnech léčby ozanimodem, 21 % (26/126). Míra symptomatické remise u těchto pacientů se dále zvyšovala během dalších 46 týdnů léčby, 50 % (41/82).

Studie TRUENORTH-M (udržovací studie)

Aby mohli být pacienti v udržovací studii (TRUENORTH-M) randomizováni k léčbě, museli užívat ozanimod v dávce 0,92 mg a v 10. týdnu indukčního období vykazovat klinickou odpověď. Pacienti

mohli být převedeni buď ze studie TRUENORTH-I nebo ze skupiny, již byl ozanimod v dávce 0,92 mg podáván nezaslepeně. Pacienti byli znovu randomizováni dvojité zaslepeným způsobem (1 : 1) k užívání ozanimodu v dávce 0,92 mg (n = 230) nebo placebo (n = 227) po dobu 42 týdnů. Studie trvala celkem 52 týdnů, což zahrnuje jak indukční, tak udržovací období. Hodnocení účinnosti bylo provedeno v 52. týdnu. Bylo nutné, aby souběžné podávání aminosalicylátů zůstalo nezměněné do 52. týdne. Pacienti, kterým byly souběžně podávány kortikoidy, měli při vstupu do udržovacího období jejich dávku snížit.

Při vstupu do studie bylo 35 % pacientů v klinické remisi, 29 % pacientům byly podávány kortikoidy a 31 % pacientů bylo v předchozí době léčeno blokátory TNF.

Jak ukazuje tabulka 5, primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů v klinické remisi v 52. týdnu. Klíčovými sekundárními cílovými parametry v 52. týdnu byly podíl pacientů s klinickou odpovědí, zlepšením endoskopického nálezu, udržení klinické remise v 52. týdnu v podskupině pacientů v remisi v 10. týdnu, klinickou remisi bez kortikoidů, hojením sliznice a setrvalou klinickou remisi.

Tabulka 5: Podíl pacientů, kteří v udržovacím období studie TRUENORTH-M dosáhli cílových parametrů účinnosti (52. týden)

	Ozanimod 0,92 mg (n = 230)		Placebo (n = 227)		Rozdíl v léčbě % ^a (95% CI)
	n	%	n	%	
Klinická remise^b	85	37 %	42	19 %	19 % (10,8; 26,4)ⁱ
Bez předchozí expozice blokátoru TNF	63/154	41 %	35/158	22 %	
Předchozí expozice blokátoru TNF	22/76	29 %	7/69	10 %	
Klinická odpověď^c	138	60 %	93	41 %	19 % (10,4; 28,0)ⁱ
Bez předchozí expozice blokátoru TNF	96/154	62 %	76/158	48 %	
Předchozí expozice blokátoru TNF	42/76	55 %	17/69	25 %	
Zlepšení endoskopického nálezu^d	105	46 %	60	26 %	19 % (11,0; 27,7)^j
Bez předchozí expozice blokátoru TNF	77/154	50 %	48/158	30 %	
Předchozí expozice blokátoru TNF	28/76	37 %	12/69	17 %	
Udržení klinické remise v 52. týdnu v podskupině pacientů s remisi v 10. týdnu^e	41/79	52 %	22/75	29 %	24 % (9,1; 38,6)^k
Bez předchozí expozice blokátoru TNF	37/64	58 %	19/58	33 %	
Předchozí expozice blokátoru TNF	4/15	27 %	3/17	18 %	
Klinická remise bez kortikoidů^f	73	32 %	38	17 %	15 % (7,8; 22,6)^j
Bez předchozí expozice blokátoru TNF	55/154	36 %	31/158	20 %	
Předchozí expozice blokátoru TNF	18/76	24 %	7/69	10 %	
Hojení sliznice^g	68	30 %	32	14 %	16 % (8,2; 22,9)^j
Bez předchozí expozice blokátoru TNF	51/154	33 %	28/158	18 %	
Předchozí expozice blokátoru TNF	17/76	22 %	4/69	6 %	
Setrvalá klinická remise^h	41	18 %	22	10 %	8 % (2,8; 13,6)^l
Bez předchozí expozice blokátoru TNF	37/154	24 %	19/158	12 %	
Předchozí expozice blokátoru TNF	4/76	5 %	3/69	4 %	

CI = interval spolehlivosti, TNF = tumor nekrotizující faktor.

^a Rozdíl v léčbě (upravený vzhledem ke stratifikačním faktorům klinické remise a souběžného podávání kortikoidů v 10. týdnu).

^b Klinická remise je definována jako hodnota RBS = 0 bodů a hodnota SFS ≤ 1 bod (a pokles o ≥ 1 bod ve srovnání s výchozí hodnotou SFS) a endoskopické podskóre ≤ 1 bod bez křehkosti.

^c Klinická odpověď je definována jako snížení hodnoty na 9bodovém skóre Mayo od výchozího stavu o ≥ 2 body a ≥ 35 %, a snížení počtu eozinofilů a žádnou destrukci krypt, eroze, ulcerace nebo granulační tkáň).

^d Zlepšení endoskopického nálezu je definováno jako hodnota endoskopického podskóre ≤ 1 bod bez křehkosti.

^e Udržení remise je definováno jako klinická remise v 52. týdnu v podskupině pacientů s klinickou remísí v 10. týdnu.

^f Remise bez kortikoidů je definována jako klinická remise v 52. týdnu, kdy pacientovi po dobu ≥ 12 týdnů kortikoidy nebyly podávány.

^g Hojení sliznice je definováno jako hodnota endoskopického skóre Mayo ≤ 1 bez křehkosti a současně histologická remise (Geboesovo skóre < 2,0, což naznačuje úplnou absenci neutrofilů v epiteliálních kryptách nebo *lamina propria*, žádné zvýšení počtu eozinofilů a žádnou destrukci krypt, eroze, ulcerace nebo granulační tkáň).

^h Setrvalá klinická remise je definována jako klinická remise v 10. týdnu a v 52. týdnu u všech subjektů, které vstoupily do udržovacího období.

ⁱ $p < 0,0001$.

^j $p < 0,001$.

^k $p = 0,0025$.

^l $p = 0,0030$.

Hojení sliznic bez steroidů a symptomatická remise bez steroidů (2složková)

Významně vyšší podíl pacientů kontinuálně léčených ozanimodem v dávce 0,92 mg oproti pacientům znovu randomizovaným do skupiny užívající placebo dosáhl v 52. týdnu symptomatické remise bez kortikoidů (nejméně 12 týdnů) (42,2 % pacientů užívajících ozanimod vs. 30,4 % užívajících placebo) a zlepšení endoskopického nálezu bez kortikoidů (nejméně 12 týdnů) (40,0 % pacientů užívajících ozanimod vs. 23,3 % užívajících placebo).

Histologická remise v 10. a 52. týdnu

Histologická remise (definovaná jako Geboesovo skóre < 2,0 body) byla hodnocena v 10. týdnu studie TRUENORTH-I a v 52. týdnu studie TRUENORTH-M. V 10. týdnu dosáhl histologické remise významně vyšší podíl pacientů léčených ozanimodem v dávce 0,92 mg (18 %), než tomu bylo u pacientů užívajících placebo (7 %). V 52. týdnu bylo udržení tohoto účinku pozorováno u významně vyššího podílu pacientů v histologické remisi léčených ozanimodem v dávce 0,92 mg (34 %), než tomu bylo u pacientů v histologické remisi užívajících placebo (16 %).

Dlouhodobé údaje

Pacienti, kteří na konci indukčního období nedosáhli klinické odpovědi, přestali odpovídat na léčbu v udržovacím období nebo dokončili studii TRUENORTH, byli způsobilí ke vstupu do nezaslepeného prodloužení studie (*open label extension*, OLE) a užívali ozanimod v dávce 1 mg jednou denně, aby bylo možné vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost a účinnost ozanimodu. Do studie OLE bylo zařazeno celkem 878 subjektů, 877 subjektů podstoupilo léčbu a 284 (32,3 %) subjektů dokončilo léčbu ve studii OLE (238. týden), přičemž medián délky léčby byl 35 měsíců až maximálně 89 měsíců.

U pacientů, kteří dosáhli klinické odpovědi při vstupu do studie OLE, byly klinické výsledky pozorované ve 46. týdnu obvykle udržovány až do 238. týdne. U subjektů, kteří dokončili příslušné návštěvy, dosáhlo 73 % pacientů klinické remise ve 46. týdnu a 67 % ji udrželo do 238. týdne, 96 % dosáhlo klinické odpovědi ve 46. týdnu a 93 % ji udrželo do 238. týdne. Histologická remise a hojení sliznice vykazovaly postupný nárůst z 41 % a 34 % ve 46. týdnu na 66 % a 57 % ve 238. týdnu (v daném pořadí). V tomto prodloužení studie nebyly u pacientů s ulcerózní kolitidou zjištěny žádné nové znepokojující skutečnosti týkající se bezpečnosti.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ozanimodem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s MS a UC (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ozanimod je v lidském organismu extenzivně metabolizován a tvoří mnoho cirkulujících aktivních metabolitů, včetně dvou hlavních aktivních metabolitů, CC112273 a CC1084037, s podobnou aktivitou a selektivitou vůči S1P₁ a S1P₅ jako mateřská látka. Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) a plocha pod křivkou (AUC) ozanimodu, CC112273 a CC1084037 se zvyšovaly proporcionálně v celém rozmezí dávek ozanimodu od 0,46 mg po 0,92 mg (0,5 až 1krát doporučená dávka). Po

opakovaném podávání přibližně 94 % celkového množství cirkulujících léčivých látek představuje ozanimod (6 %), CC112273 (73 %) a CC1084037 (15 %). Při dávce 0,92 mg perorálně jednou denně u pacientů s RRMS je geometrický průměr [variační koeficient (CV%)] $C_{\max}$ ozanimodu v ustáleném stavu 231,6 pg/ml (37,2 %) a AUC_{0-24h} v ustáleném stavu 4 223 pg*h/ml (37,7 %). Pro CC112273 jsou tyto hodnoty 6 378 pg/ml (48,4 %) a 132 861 pg*h/ml (45,6 %) a pro CC1084037 hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{0-24h} odpovídají přibližně 20 % hodnot pro CC112273. Faktory ovlivňující CC112273 jsou platné i pro CC1084037, jelikož se jedná o interkonvertující metabolity. Populační farmakokinetická analýza naznačila, že v rámci těchto farmakokinetických parametrů nebyly významné rozdíly mezi pacienty s relabující MS nebo UC.

Absorpce

$T_{\max}$ ozanimodu je přibližně 6–8 hodin. $T_{\max}$ CC112273 je přibližně 10 hodin. Podání ozanimodu s vysokokalorickým pokrmem s vysokým obsahem tuku nemělo žádný vliv na expozici ozanimodu ($C_{\max}$ a AUC). Z toho důvodu lze ozanimod užívat bez ohledu na jídlo.

Distribuce

Průměrný (CV%) zdánlivý distribuční objem ozanimodu (V_z/F) byl 5 590 l (27 %), což značí extenzivní distribuci do tkání. Vazba ozanimodu na lidské plazmatické proteiny je přibližně 98,2 %. Vazba CC112273 a CC1084037 na lidské plazmatické proteiny je přibližně 99,8 %, respektive 99,3 %.

Biotransformace

Ozanimod je rozsáhle metabolizován několika biotransformačními cestami, zahrnujícími aldehyddehydrogenázu a alkoholdehydrogenázu (ALDH/ADH), izoformy 3A4 a 1A1 cytochromu P450 (CYP) a střevní mikroflóru, přičemž žádný určitý enzym v celkovém metabolismu nepřevažuje. Po opakovaném podávání AUC dvou hlavních aktivních metabolitů CC112273 a CC1084037 přesahovaly 13násobně, respektive 2,5násobně AUC ozanimodu. Studie *in vitro* naznačují, že za tvorbu CC112273 zodpovídá MAO-B (přes intermediát – málo významný aktivní metabolit RP101075), zatímco metabolismu CC112273 se účastní CYP2C8 a oxidoreduktázy. CC1084037 se tvoří přímo z CC112273 a podstupuje reverzibilní metabolizaci na CC112273. Interkonverze mezi těmito 2 aktivními metabolity je zprostředkována karbonylreduktázami (*carbonyl reductases*, CBR), aldoketoreduktázou (*aldo-keto reductase*, AKR) 1C1/1C2, a/nebo 3β- a 11β-hydroxysteroiddehydrogenázou (*11β-hydroxysteroid dehydrogenase*, HSD).

Eliminace

Průměrná (CV%) zdánlivá perorální clearance ozanimodu byla přibližně 192 l/h (37 %). Průměrný (CV%) plazmatický poločas ($t_{1/2}$) ozanimodu byl přibližně 21 hodin (15 %). Ustálený stav ozanimodu byl dosažen v průběhu 7 dní, s odhadovaným akumulacním poměrem po opakovaném perorálním podávání dávky 0,92 mg jednou denně přibližně 2.

Průměrný efektivní poločas ($t_{1/2}$) CC112273 založený na modelu byl u pacientů s RMS přibližně 11 dní (104 %), s průměrnou (CV%) dobou do dosažení ustáleného stavu přibližně 45 dní (45 %) a akumulacním poměrem přibližně 16 (101 %), což naznačuje převahu CC112273 nad ozanimodem. Plazmatické hladiny CC112273 a jeho přímého interkonvertibilního metabolitu CC1084037 v terminální fázi paralelně klesaly a u obou metabolitů byla dosažena přibližně stejná hodnota $t_{1/2}$. Očekává se, že dosažení ustáleného stavu a akumulacní poměr CC1084037 budou podobné jako u CC112273.

Po jednorázovém perorálním podání [^{14}C]-ozanimodu v dávce 0,92 mg bylo získáno přibližně 26 % radioaktivity z moči a 37 % ze stolice, převážně složených z neaktivních metabolitů. Koncentrace ozanimodu, CC112273 a CC1084037 v moči byly zanedbatelné, což značí, že renální clearance není důležitou cestou vylučování ozanimodu, CC112273 ani CC1084037.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin

V hodnocení zaměřeném na poruchu funkce ledvin byly po jednorázovém perorálním podání ozanimodu v dávce 0,23 mg expozice (AUC_{last}) ozanimodu přibližně o 27 % vyšší a expozice CC112273 přibližně o 23 % nižší u pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění ($n = 8$) v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin ($n = 8$). Na základě tohoto hodnocení neměla porucha funkce ledvin žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku ozanimodu ani CC112273.

U pacientů s poruchou funkce ledvin není potřebná žádná úprava dávky.

Porucha funkce jater

Ve studiích jednorázového a opakovaného podávání pacientům s chronickou poruchou funkce jater nebyl 1., 5. ani 8. den podávání zaznamenán významný vliv lehké nebo středně těžké chronické poruchy funkce jater (třídy A nebo B podle Childa-Pugha) na farmakokinetiku ozanimodu nebo jeho hlavního metabolitu CC112273. Po eskalaci dávky ve druhém hodnocení vedlo podávání 0,92 mg ozanimodu subjektům s lehkou nebo středně těžkou chronickou poruchou funkce jater ke zvýšení průměrné nevázané AUC_{0-last} CC112273 a CC1084037 (stanovené až 64 dní po podání) o 99,64 % až 129,74 % v porovnání se zdravými kontrolními subjekty. Pacientům s lehkou nebo středně těžkou chronickou poruchou funkce jater (třída A nebo B podle Childa-Pugha) se doporučuje dokončit 7denní režim zvyšování dávky a poté užívat 0,92 mg jednou za dva dny (viz bod 4.2).

Farmakokinetika ozanimodu nebyla hodnocena u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Použití u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa-Pugha) je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza prokázala, že expozice CC112273 v ustáleném stavu (AUC) byla u pacientů ve věku nad 65 let o přibližně 3–4 % vyšší než u pacientů ve věku 45–65 let a o 27 % vyšší než u dospělých pacientů ve věku do 45 let. U starších pacientů není významný rozdíl ve farmakokinetice.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje o podávání ozanimodu pediatrickým nebo dospívajícím pacientům (ve věku < 18 let).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V toxikologických studiích s opakovaným podáváním u myší (až 4týdenním), u potkanů (až 26týdenním) a u opic (až 39týdenním) ovlivnilo podání ozanimodu výrazně lymfatický systém (lymfopenie, lymfoidní atrofie a snížená protilátková odpověď), zvýšilo hmotnost plic a incidenci mononukleárních alveolárních infiltrátů, což odpovídá jeho primární aktivitě na SLP_1 receptorech (viz bod 5.1). Ve studiích chronické toxicity při hladinách bez pozorovaných nežádoucích účinků byly systémové expozice disproporcionálních hlavních aktivních a perzistentních metabolitů u člověka CC112273 a CC1084037 (viz bod 5.2) a dokonce celkového množství léčivých látek u člověka (ozanimodu v kombinaci se zmíněnými metabolity) nižší, než se očekávalo u pacientů, kterým byla podána maximální dávka pro člověka 0,92 mg ozanimodu.

Genotoxicita a karcinogenita

Ozanimod a jeho hlavní aktivní metabolity u člověka nevykazují v podmínkách *in vitro* ani *in vivo* genotoxický potenciál.

Ozanimod byl hodnocen z hlediska karcinogenity v 6měsíčních biologických testech Tg.rasH2 na myších a ve 2letých biologických testech na potkanech. Ve dvouletém biologickém testu na potkanech nebyly při žádných dávkách ozanimodu přítomny nádory související s léčbou. Nicméně expozice

metabolitů při maximální klinické dávce 0,92 mg byla při nejvyšší testované dávce 62% expozice u lidí pro CC112273 a 18% expozice u lidí pro CC1084037.

V 6měsíční studii Tg.rasH2 na myších došlo k statisticky významnému, na dávce závislému nárůstu hemangiosarkomů. Při nízké dávce (8 mg/kg/den) byla incidence hemangiosarkomu v porovnání se souběžnou kontrolou statisticky významně zvýšená u samců a při středních a vysokých dávkách (25 mg/kg/den a 80 mg/kg/den) byl nárůst statisticky významný u samců i samic. Ve srovnání s potkany a s člověkem má agonismus receptoru S1P₁ u myší za následek setrvalou produkci placentárního růstového faktoru 2 (PLGF2) a následně přetrvávající mitózu vaskulárních endotelových buněk, což potenciálně vede k druhově specifické tvorbě hemangiosarkomů při použití agonistů S1P₁. Hemangiosarkomy související s agonismem S1P₁ receptoru u myší proto mohou být druhově specifické a nemusí predikovat riziko u lidí.

Ve studii Tg.rasH2 na myších nebyly při žádné dávce přítomny jiné nádory související s léčbou. Při nejnižší testované dávce ve studii Tg.rasH2 na myších odpovídala expozice disproporcionálních dvou hlavních metabolitů CC112273 a CC1084037 2,95násobku, respektive 1,4násobku expozice u lidí, při maximální klinické dávce 0,92 mg ozanimodu.

Reprodukční toxicita

Ozanimod neměl žádný vliv na plodnost samců a samic až do přibližně 150násobku systémové expozice celkovému množství léčivých látek (kombinace ozanimodu a metabolitů CC112273 a CC1084037) při maximální dávce pro člověka 0,92 mg ozanimodu.

Embryofetální vývoj byl nepříznivě ovlivněn léčbou matky ozanimodem, s nízkými (potkani) nebo žádnými (králíci) bezpečnostními hranicemi na základě srovnání systémových expozic celkovému množství léčivých látek, což mělo za následek embryoletalitu a teratogenitu (generalizovaný edém/anasarka a malpozice varlat u potkanů, malpozice kaudálních obratlů a malformace velkých cév u králíků). Nálezy na cévách u potkanů a králíků jsou v souladu s očekávanou farmakologií S1P₁.

Prenatální a postnatální vývoj nebyl podáváním ozanimodu ovlivněn až do 5,6násobku systémové expozice celkovému množství léčivých látek při maximální dávce pro člověka 0,92 mg ozanimodu. V mléce potkanů byl přítomen ozanimod i metabolity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Mikrokrystalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát

Obal tobolky

Zeposia 0,23 mg a 0,46 mg
Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172).

Zeposia 0,92 mg
Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172).

Barva na potisk

Šelak (E 904)
Černý oxid železitý (E 172)
Propylenglykol (E 1520)
Koncentrovaný roztok amoniaku (E 527)
Hydroxid draselný (E 525)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polyvinylchlorid (PVC) / polychlortrifluorethylen (PCTFE) / aluminiové blistry

Balení pro zahájení léčby: Zeposia 0,23 mg a 0,46 mg

Velikost balení se 7 tvrdými tobolkami (4 x 0,23 mg, 3 x 0,46 mg).

Balení pro udržovací léčbu: Zeposia 0,92 mg

Velikost balení 28 nebo 98 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Balení pro zahájení léčby – Zeposia 0,23 mg / 0,46 mg tvrdé tobolky

EU/1/20/1442/001 (velikost balení 7 tvrdých tobolek)

Balení pro udržovací léčbu – Zeposia 0,92 mg tvrdé tobolky

EU/1/20/1442/002 (velikost balení 28 tvrdých tobolek)

EU/1/20/1442/003 (velikost balení 98 tvrdých tobolek)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. května 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 24. března 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

01/2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.