

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZEPOSIA® 0,23 ve 0,46 mg Sert Kapsül Tedaviye Başlangıç Paketi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

ZEPOSIA® 0,23 ve 0,46 mg Tedaviye Başlangıç Paketi içinde bulunan

Etkin madde:

Her bir ZEPOSIA® 0,23 sert kapsül, 0,23 mg ozanimoda eşdeğer ozanimod hidroklorür içerir.
Her bir ZEPOSIA® 0,46 sert kapsül, 0,46 mg ozanimoda eşdeğer ozanimod hidroklorür içerir.

Yardımcı madde(ler):

Jelatin (sığır kaynaklı) 37,2 mg
Kroskarmelloz sodyum 1 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül

Siyah mürekkeple kapak üzerinde "OZA" ve gövde üzerinde "0,23 mg" baskısı bulunan, 14,3 mm boyunda, açık gri renkte, opak sert kapsül

Siyah mürekkeple kapak üzerinde "OZA" ve gövde üzerinde "0,46 mg" baskısı bulunan, 14,3 mm boyunda, açık gri renkte gövdeli, turuncu renkte kapaklı, opak sert kapsül

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Multipl Skleroz

ZEPOSIA®, klinik veya görüntüleme özellikleriyle tanımlanan aktif hastalığı olan, tekrarlayan ve düzelen multipl skleroz (relapsing remitting multipl sclerosis [RRMS]) olan erişkin hastaların tedavisinde endikedir.

Ülseratif Kolit

ZEPOSIA®, konvansiyonel tedavi veya biyolojik ajan tedavisi ile yeterli yanıt alınamayan veya yanıtı kaybeden veya bu tedavileri tolere edemeyen orta ila şiddetli aktif ülseratif koliti (ÜK) olan erişkin hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedaviye, multipl skleroz (MS) veya ülseratif kolit (ÜK) tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetiminde başlanmalıdır.

ZEPOSIA ilk dozundan önce yapılması gereken değerlendirmeler

Tam Kan Sayımı

Lenfosit sayımı dahil olmak üzere yakın tarihli (yani son 6 ay içinde veya önceki MS veya ÜK tedavisinin kesilmesinden sonra) tam kan hücresi sayımı (TKS) yapılmalıdır (Bkz. bölüm 4.4).

Kardiyolojik Değerlendirme

Önceden var olan herhangi bir kardiyak anormallik olup olmadığını belirlemek için tüm hastalara EKG çekilmelidir. Önceden var olan belirli rahatsızlıkları olan hastalar için kardiyolog tavsiyesi alınmalıdır. (Bkz. bölüm 4.4)

Karaciğer Fonksiyon Testleri

Yakın tarihli (yani son 6 ay içinde) transaminaz ve bilirubin seviyeleri mevcut olmalıdır (Bkz. bölüm 4.4).

Oftalmik Değerlendirme

Üveit veya makula ödemi öyküsü olan hastaların makula dahil fundus (göz dibi) değerlendirmesinden geçmeleri gerekmektedir (Bkz. bölüm 4.4).

Mevcut veya Önceki İlaçlar

Anti-neoplastik, bağışıklığı modifiye eden veya bağışıklığı baskılayıcı tedavi alan ya da daha önce bu tedavileri almış hastalarda olası istenmeyen aditif bağışıklık sistemi baskılayıcı etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. (Bkz. bölüm 4.5).

Hastaların kalp atış hızını veya atriyoventriküler iletimi yavaşlatan ilaçlar alıp almadığı belirlenmelidir (Bkz. bölüm 4.5).

Aşılar

ZEPOSIA ile tedaviye başlamadan önce, hastaların Varisella Zoster Virüsü (VZV)'ne karşı test edilmesi ve VZV antikoru negatif hastaların VZV aşısı olması önerilmektedir. (Bkz. bölüm 4.4).

Zayıflatılmış canlı aşılar ile bağışıklama gerekliyse, bunlar ZEPOSIA tedavisine başlanmasından en az 1 ay önce uygulanmalıdır (Bkz. bölüm 4.5).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz günde bir kez 0,92 mg ZEPOSIA'dır.

ZEPOSIA için başta 1. günden 7. güne kadar doz artırma rejiminin uygulanması gereklidir ve bu doz artırma rejimi aşağıda, Tablo 1'de gösterilmektedir. 7 günlük doz artırmayı takiben, 8. günden başlanarak, doz günde bir kez 0,92 mg'dır.

Tablo 1: Doz artırma rejimi

1-4. günler	Günde bir kez 0,23 mg
5-7. günler	Günde bir kez 0,46 mg
8. gün ve sonrası	Günde bir kez 0,92 mg

Tedaviye ara verilmesinin ardından tedavinin yeniden başlatılması

Tedavi aşağıda belirtilen sürelerle kesildiğinde, Tablo 1'de açıklanan ile aynı doz artırma rejimi önerilir:

- Tedavinin ilk 14 gününde 1 gün veya daha fazla,
- Tedavinin 15. günü ile 28. günü arasında art arda 7 günden fazla,
- Tedavinin 28. gününden sonra art arda 14 günden fazla.

Tedavi yukarıda belirtilen sürelerden daha kısa süre kesilirse, tedaviye planlandığı gibi bir sonraki dozla devam edilmelidir.

Uygulama şekli:

ZEPOSIA® oral yoldan kullanım içindir.
Kapsüller, gıda ile birlikte veya yalnız başına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta derecede kronik karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf A veya B) olan hastaların 7 günlük doz yükseltme rejimini tamamlamaları ve ardından gün aşırı 0,92 mg almaları önerilir (bkz. bölüm 5.2).

ZEPOSIA şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalar ZEPOSIA ile tedavi edilmemelidir (4.3 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

ZEPOSIA®'nın 18 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

55 yaşın üzerindeki RRMS hastalarına ve 65 yaş ve üzerindeki ÜK hastalarına ilişkin sınırlı veri mevcuttur. 55 yaşın üzerindeki hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Eldeki sınırlı veriler ve bu popülasyonda, özellikle uzun süreli tedavi ile advers reaksiyon riskinin artma potansiyeli göz önüne alındığında, 55 yaşın üzerindeki MS hastalarında ve 65 yaşın üzerindeki ÜK hastalarında dikkatli olunmalıdır (Bkz. bölüm 5.1 ve 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- İmmün yetmezlik durumu (Bkz. bölüm 4.4),
- Son 6 ayda miyokart infarktüsü (MI), stabil olmayan anjina, inme, geçici iskemik atak (GIA), hastaneye yatış gerektiren dekompanse kalp yetmezliği veya New York Kalp Derneği (NYHA) Sınıf III/IV kalp yetmezliği yaşayan hastalar,
- Hastada çalışan bir kalp pili yoksa ikinci derece atriyoventriküler (AV) blok Tip II veya üçüncü derece AV blok veya hasta sinüs sendromu öyküsü veya varlığı olan hastalar,
- Ciddi aktif enfeksiyonlar, hepatit ve tüberküloz gibi aktif kronik enfeksiyonlar (Bkz. bölüm 4.4),
- Aktif maligniteler,
- Ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C),

- Gebelik sırasında ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda etkili doğum kontrolü kullanmayanlarda (Bkz. bölüm 4.4 ve 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bradikardi

ZEPOSIA ile tedaviye başlanması

ZEPOSIA ile tedaviye başlamadan önce, önceden var olan herhangi bir kardiyak anormallik olup olmadığını belirlemek için tüm hastalara EKG çekilmelidir. Önceden var olan belirli rahatsızlıkları olan hastalarda, ilk doz izlemi önerilir (aşağıya bakınız).

ZEPOSIA'ya başlanması, kalp hızında (KH) geçici düşüşlere neden olabilir (Bkz. bölüm 4.8 ve 5.1) ve bu nedenle, 8. günde idame dozuna (0,92 mg) ulaşmak için başlangıç doz artırma rejimi izlenmelidir (Bkz. bölüm 4.2).

Başlangıç 0,23 mg ZEPOSIA dozundan sonra, KH düşüşü 4. saatte başlamış, en büyük ortalama düşüş 5. saatte gözlenmiş ve 6. saatte başlangıçtaki değere doğru geri dönmüştür. Devam eden doz artışıyla, klinik olarak anlamlı KH düşüşleri olmamıştır. Dakikada 40 atımın altında kalp hızları gözlenmemiştir. Gerekirse, KH'de ZEPOSIA'nın neden olduğu azalma, atropin veya izoprenalinin parenteral dozları ile tersine çevrilebilir.

Bir beta-bloker veya bir kalsiyum kanal bloker (örn. diltiazem ve verapamil) ile tedavi gören hastalarda, KH'yi düşürmede ilave etki potansiyeli nedeniyle ZEPOSIA başlatıldığında dikkatli olunmalıdır. Sabit doz ZEPOSIA alan hastalarda beta-blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri tedavisi başlatılabilir.

Bir beta-bloker kullanan hastalarda ZEPOSIA'nın bir kalsiyum kanal blokeriyle kombinasyon halinde eş zamanlı uygulanması çalışılmamıştır (Bkz. bölüm 4.5).

Önceden var olan belirli kardiyak rahatsızlıkları olan hastalarda ilk doz izlemi

ZEPOSIA'nın başlatılmasıyla KH'de geçici düşüş riski nedeniyle, istirahatte KH değeri <55 atım/dakika, ikinci derece [Mobitz tip I] AV bloğu veya miyokart infarktüsü veya kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda semptomatik bradikardi belirti ve semptomları için 6 saatlik ilk doz izlemi önerilir (Bkz. bölüm 4.3).

Hastalar bu 6 saatlik süre boyunca saatlik nabız ve kan basıncı ölçümü ile izlenmelidir. Bu 6 saatlik sürenin öncesinde ve sonunda bir EKG önerilmektedir.

Doz sonrası 6. saatte aşağıdaki durumların söz konusu olduğu hastalarda ek izlem önerilir:

- 45 atım/dakika'dan az kalp atış hızı,
- Kalp atış hızı, doz sonrası en düşük değerdedir ve bu, KH'de maksimum düşüşün henüz gerçekleşmemiş olabileceğini düşündürür,
- Doz sonrası 6 saatlik EKG'de yeni başlayan ikinci derece veya daha yüksek AV bloğu kanıtı,
- QTc aralığı ≥ 500 milisaniye.

Bu durumlarda, uygun tedavi başlatılmalı ve semptomlar/bulgular düzelene kadar izlem sürdürülmelidir. Tıbbi tedavi gerekiyorsa, izlem gece boyunca sürdürülmeli ve ikinci doz ZEPOSIA'dan sonra 6 saatlik izlem periyodu tekrarlanmalıdır.

Aşağıdaki durumların söz konusu olduğu hastalarda ZEPOSIA'nın güvenli bir şekilde başlatılıp başlatılamayacağına karar vermek ve en uygun izleme stratejisini belirlemek için

ZEPOSIA başlatılmadan önce kardiyolog tavsiyesi alınmalıdır.

- Kalp durması, serebrovasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon veya ciddi tedavi edilmemiş uyku apnesi öyküsü, tekrarlayan senkop veya semptomatik bradikardi öyküsü,
- Önceden var olan önemli QT aralığı uzaması (QTc 500 milisaniyeden fazla) veya QT uzaması için diğer riskler ve bradikardiyi güçlendirebilecek, beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri dışındaki tıbbi ürünler kullanan hastalar,
- Bradikardili hastalarda torsades de pointes vakalarıyla ilişkili olan sınıf Ia (örn. kinidin, disopiramid) veya sınıf III (örn. amiodaron, sotalol) antiaritmik tıbbi ürünler kullanan hastalarda ZEPOSIA çalışılmamıştır.

Karaciğer hasarı

ZEPOSIA ile tedavi edilen hastalarda aminotransferazlar, gama-glutamil transferaz (GGT) ve bilirubin artışları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Pazarlama sonrası verilerde ozanimod ile tedavi edilen hastalarda klinik olarak anlamlı karaciğer hasarı meydana gelmiştir. Karaciğer hasarı belirtilerinden yüksek serum hepatik enzimleri ve toplam bilirubin değerleri dahil olmak üzere, ilk dozdan on gün sonra ortaya çıkmıştır. Ciddi karaciğer hasarı, karaciğer nakli ihtiyacına neden olabilir (bkz. bölüm 4.8). ZEPOSIA ile tedaviye başlamadan önce yakın tarihli (yani son 6 ay içinde) transaminaz ve bilirubin seviyeleri mevcut olmalıdır. Klinik semptomların yokluğunda, karaciğer transaminazları ve bilirubin seviyeleri tedavide 1, 3, 6, 9 ve 12. aylarda ve daha sonra periyodik olarak izlenmelidir. Karaciğer transaminazları ULN'nin 5 katının üzerine çıkarsa, serum bilirubin ve alkalen fosfataz (ALP) dahil olmak üzere daha sık izlem yapılmalıdır. ULN'nin 5 katının üzerindeki karaciğer transaminaz seviyeleri doğrulanırsa veya serum bilirubinin ULN'nin 2 katından fazla artmasıyla ilişkili ULN'nin en az 3 katı. ZEPOSIA ile tedavi kesilmeli ve tedaviye ancak karaciğer transaminaz değerleri normale döndüğünde yeniden başlatılmalıdır (karaciğer fonksiyon bozukluğunun alternatif bir nedeninin keşfedilmesi dahil).

Açıklanamayan mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, yorgunluk, iştahsızlık veya sarılık ve/veya koyu renkli idrar gibi hepatik disfonksiyonu düşündüren semptomlar geliştiren hastalar, karaciğer enzimlerini kontrol ettirmeli ve önemli karaciğer hasarı doğrulanırsa ZEPOSIA kesilmelidir. Tedavinin yeniden başlaması, karaciğer hasarının başka bir nedeninin belirlenip belirlenmediğine ve tedaviye devam etmenin hastaya faydalarına karşı karaciğer disfonksiyonunun nüksetme risklerine bağlı olacaktır.

Önceden karaciğer hastalığı olan hastalar, ZEPOSIA alırken karaciğer enzimlerinin yükselmesi açısından risk altında olabilir (Bkz. bölüm 4.2).

Önceden şiddetli karaciğer hasarı (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda çalışılmamıştır ve bu hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. bölüm 4.3).

Bağışıklığı baskılayıcı etkiler

ZEPOSIA, hastaları fırsatçı enfeksiyonlar da dahil olmak üzere enfeksiyon riskine yatkın hale getiren bağışıklığı baskılayıcı etkiye sahiptir ve deri maligniteleri de dahil olmak üzere malignite gelişme riskini artırabilir. Hekimler, özellikle eşzamanlı rahatsızlıkları olan veya önceki bağışıklığı baskılayıcı tedavi gibi bilinen faktörleri olan hastaları dikkatle izlenmelidir. Bu riskten şüpheleniliyorsa, hekim tarafından vaka bazında tedavinin kesilmesi düşünülmelidir (Bkz. bölüm 4.3).

Enfeksiyonlar

ZEPOSIA, lenfositlerin geri dönüşlü bir şekilde lenfoid dokularda tutulması nedeniyle,

periferik kan lenfosit sayısında başlangıç değerlerinin yaklaşık %45'ine kadar ortalama bir azalmaya neden olur. ZEPOSIA bu nedenle enfeksiyonlara duyarlılığı artırabilir (Bkz. bölüm 4.8).

ZEPOSIA başlanmadan önce, lenfosit sayımı dahil olmak üzere yakın tarihli (yani, 6 ay içinde veya önceki MS tedavisinin kesilmesinden sonra) tam kan hücresi sayımı (TKS) alınmalıdır.

Tedavi sırasında periyodik olarak TKS değerlendirmeleri de önerilir. $0,2 \times 10^9/L$ 'nin altındaki mutlak lenfosit sayımları, doğrulanması koşuluyla, ZEPOSIA'nın yeniden başlatılmasını düşündürebilen $>0,5 \times 10^9/L$ düzeyine ulaşılan kadar ZEPOSIA tedavisinin kesilmesini gerektirmelidir.

Herhangi bir aktif enfeksiyonu olan hastalarda ZEPOSIA uygulamasına başlanması, enfeksiyon düzelene kadar ertelenmelidir.

Hastalara, enfeksiyon semptomlarını hekimlerine derhal bildirmeleri söylenmelidir. Tedavi sırasında enfeksiyon semptomları olan hastalarda etkili tanı ve tedavi stratejileri uygulanmalıdır. Bir hasta ciddi bir enfeksiyon geliştirirse, ZEPOSIA ile tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

ZEPOSIA'nın kesilmesinden sonra eliminasyonu 3 aya kadar sürebileceğinden, bu süre boyunca enfeksiyonların izlenmesine devam edilmelidir.

Antineoplastik, kortikosteroid olmayan bağışıklığı baskılayıcı veya bağışıklığı modifiye eden tedavilerle önceki ve eş zamanlı tedavi

MS ve ÜK klinik çalışmalarında, ZEPOSIA alan hastaların MS ve ÜK tedavisinde kullanılan antineoplastik, kortikosteroid olmayan bağışıklığı baskılayıcı (örneğin, ÜK'de azatioprin ve 6-merkaptopurin) veya bağışıklığı modifiye eden tedaviler birlikte almalarına izin verilmemiştir. ZEPOSIA'nın bu tedavilerden herhangi biriyle birlikte kullanımının bağışıklığın baskılanma riskini artırması beklenir ve birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. ÜK klinik çalışmalarında, kortikosteroidlerle birlikte kullanımına izin verilmiş ve ZEPOSIA'nın güvenlik ve etkinlik profilini etkilediği görülmemiştir. Ancak ZEPOSIA ile kortikosteroidlerin birlikte kullanımları ile ilgili uzun dönem veri hala kısıtlıdır. Bağışıklığı baskılayıcı tıbbi ürünlerden ZEPOSIA'ya geçerken, ilave bir immün etkiden kaçınmak ve aynı zamanda hastalığın yeniden aktivasyonu riskini en aza indirmek için yarı ömrü ve etki şekli dikkate alınmalıdır.

ZEPOSIA genellikle interferonun (IFN) ya da glatiramer kesilmesinden hemen sonra başlatılabilir.

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)

PML, tipik olarak bağışıklığı zayıflamış hastalarda ortaya çıkan ve ölüme veya ciddi sakatlığa yol açabilen John Cunningham virüsünün (JCV) neden olduğu fırsatçı bir viral beyin enfeksiyonudur. ZEPOSIA dahil olmak üzere S1P reseptör modülatörleriyle, ve MS ve ÜK için kullanılan diğer tedavilerle hastalarda PML bildirilmiştir. MS tedavileri ile tedavi edilen hastalarda PML ile sonuçlanan JCV enfeksiyonu bazı risk faktörleriyle (örn., bağışıklık sistemini baskılayıcı ajanlar ile politerapi, immün sistemi ciddi şekilde zayıflamış hastalar) ilişkilendirilmiştir. PML ile ilişkili tipik semptomlar çeşitlidir, günler ile haftalar arasında progrese olur ve vücudun bir tarafında ilerleyen zayıflık veya uzuvlarda sakarlık, görme bozukluğu ve kafa karışıklığına ve kişilik değişikliklerine yol açan düşünme, hafıza ve oryantasyon değişikliklerini içerir.

Hekimler, PML'yi düşündüren klinik semptomlar veya MRG bulgularına karşı tetikte olmalıdır. MRG bulguları klinik belirti veya semptomlardan önce görülebilir. PML'den şüpheleniliyorsa, ZEPOSIA ile tedavi PML dışlanana kadar askıya alınmalıdır. Doğrulanırsa, ZEPOSIA ile tedavi kesilmelidir.

Aşılar

ZEPOSIA kullanan hastalarda aşıların etkililiği ve güvenliliğine ilişkin herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır. ZEPOSIA tedavisi sırasında ve sonrasında 3 ay süreyle zayıflatılmış canlı aşıların kullanımından kaçınılmalıdır.

Zayıflatılmış canlı aşılar ile bağışıklama gerekliyse, bunlar ZEPOSIA'nın başlanmasından en az 1 ay önce uygulanmalıdır. ZEPOSIA ile tedaviye başlanmadan önce, Varisella Zoster Virüsü (VZV)'ne karşı belgelenmiş bağışıklığı olmayan hastaların VZV ile aşılması önerilmektedir.

Kutanöz neoplazmalar

MS kontrollü Faz 3 çalışmalarında ZEPOSIA ile bildirilen neoplazmaların yarısı, melanom dışı deri malignitelerinden oluşmuş, bazal hücreli karsinom en yaygın cilt neoplazmı olarak göze çarpmış ve kombine ZEPOSIA (3 hasta, %0,2) ve IFN β -1a (1 hasta, %0,1) gruplarında benzer insidans oranları ile rapor edilmiştir.

ÜK kontrollü klinik çalışmalarda ZEPOSIA ile tedavi edilen hastalarda, indüksiyon evresinde bir hastada (%0,2) deride skuamöz hücreli karsinom ve idame evresinde bir hastada (%0,4) bazal hücreli karsinom olduğu bildirilmiştir. Plasebo alan hastalarda hiçbir vaka olmamıştır.

Kötü huylu deri oluşumları riski olduğundan, ZEPOSIA ile tedavi edilen hastalar, korunmasız güneş ışığına maruz kalmamaları konusunda uyarılmalıdır. Bu hastalar, UV-B-radyasyonu veya PUVA-fotokemoterapi ile birlikte fototerapi almamalıdır.

Makula ödemi

Önceden mevcut risk faktörleri veya komorbid durumları olan hastalarda ZEPOSIA ile görsel semptomlarla birlikte veya tek başına makula ödemi gözlenmiştir (Bkz. bölüm 4.8).

Üveit veya diyabet öyküsü olan veya altta yatan/eşzamanlı retina hastalığı olan hastalar, yüksek makula ödemi riski altındadır (Bkz. bölüm 4.8). Diyabet, üveit veya retina hastalığı öyküsü olan hastaların ZEPOSIA ile tedaviye başlamadan önce oftalmolojik bir değerlendirmeden geçmeleri ve tedavi alırken takip değerlendirmeleri yaptırmaları önerilmektedir.

Görsel makula ödemi semptomları ile başvuran hastalar değerlendirilmeli ve doğrulanırsa ZEPOSIA ile tedavi kesilmelidir. Durum düzeldikten sonra ZEPOSIA'nın yeniden başlatılıp başlatılmayacağına ilişkin karar verilirken söz konusu hasta için potansiyel yararlar ve riskler göz önünde bulundurulmalıdır.

Posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES)

PRES, ani başlayan şiddetli baş ağrısı, konfüzyon, nöbetler ve görme kaybı ile karakterize bir sendromdur. PRES semptomları genellikle geri dönüşlüdür ancak iskemik inme veya serebral kanamaya dönüşebilir. ZEPOSIA ile yapılan MS kontrollü klinik çalışmalarda, Guillain-Barré sendromlu bir hastada bir PRES vakası bildirilmiştir. PRES'ten şüpheleniliyorsa, ZEPOSIA ile tedavi kesilmelidir.

Kan basıncı etkileri

MS ve ÜK klinik çalışmalarında hipertansiyon, ZEPOSIA ile tedavi edilen hastalarda, IFN β 1a

IM (MS) veya placebo (ÜK) ile tedavi edilen hastalara ve eş zamanlı ZEPOSIA ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) alan hastalara göre daha sık bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.8). ZEPOSIA ile tedavi sırasında kan basıncı düzenli olarak izlenmelidir.

Solunum etkileri

Ciddi solunum hastalığı, pulmoner fibroz ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda ZEPOSIA dikkatli kullanılmalıdır.

Eşzamanlı tıbbi ürünler

ZEPOSIA ile monoamin oksidaz (MAO) inhibitörlerinin veya CYP2C8 indükleyicisinin (rifampisin) birlikte uygulanmaması önerilmektedir (Bkz. bölüm 4.5).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

Fetüs üzerindeki risk nedeniyle, ZEPOSIA gebelik sırasında ve etkili kontrasepsiyon kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir. Tedaviye başlamadan önce, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar fetüs üzerindeki bu risk konusunda bilgilendirilmeli, negatif gebelik testi yaptırmalı ve tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki 3 ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon kullanmalıdır (Bkz. bölüm 4.3 ve 4.6 ve Sağlık Profesyoneli kontrol listesinde yer alan bilgiler).

ZEPOSIA tedavisinin kesilmesinden sonra MS hastalık aktivitesinin geri dönüşü

Başka bir S1P reseptör modülatörünün kesilmesinden sonra, hastalık aktivitesinin geri dönüşü dahil olmak üzere ciddi hastalık alevlenmesi nadiren bildirilmiştir. ZEPOSIA uzun süreli idame çalışmasında, ZEPOSIA kalıcı olarak kesilmesini takiben hastaların %3,3'ünde klinik nüksler rapor edilmiştir; hiçbirinde hastalıkta ciddi alevlenme veya sakatlıkta ciddi artış görülmemiştir. Hastalar, ZEPOSIA kesildikten sonra hastalık aktivitesinin geri dönüşünün gerektiği şekilde uygun tedavi başlatılmalıdır.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Meme kanseri direnç proteini (BCRP) inhibitörlerinin ZEPOSIA üzerindeki etkisi

Güçlü bir BCRP inhibitörü olan siklosporin ile ZEPOSIA’nın birlikte uygulanması, ZEPOSIA ve ana aktif metabolitlerin (CC112273 ve CC1084037) maruziyeti üzerinde hiçbir etki göstermemiştir.

CYP2C8 inhibitörlerinin ZEPOSIA üzerindeki etkisi

Kararlı durumda günde iki kez 600 mg gemfibrozil (güçlü bir CYP2C8 inhibitörü) ve 0,46 mg tek doz ZEPOSIA’nın birlikte uygulanması, majör aktif metabolitlerin maruziyetini (EAA) yaklaşık %47 ila %69 artırmıştır. ZEPOSIA’nın güçlü CYP2C8 inhibitörleri (örn. gemfibrozil, klopidoğrel) ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

CYP2C8 indükleyicilerinin ZEPOSIA üzerindeki etkisi

Kararlı durumda günde bir kez 600 mg rifampisin (güçlü bir CYP3A ve P-gp indükleyicisi ve orta derecede bir CYP2C8 indükleyicisi) ve tek doz 0,92 mg ZEPOSIA’nın birlikte uygulanması, majör aktif metabolitlerin maruziyetini (EAA), CYP2C8 indüksiyonu yoluyla yaklaşık %60 oranında azaltmış olup bu durum, klinik yanıtın azalmasına neden olabilir.

CYP2C8 indükleyicilerinin (yani rifampisin) ZEPOSIA ile birlikte uygulanması önerilmez (Bkz. bölüm 4.4).

Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörlerinin ZEPOSIA üzerindeki etkisi

MAO inhibitörleri ile klinik etkileşim potansiyeli araştırılmamıştır. Bununla birlikte, MAO-B inhibitörleri ile birlikte uygulama, majör aktif metabolitlerin maruziyetini azaltabilir ve azalmış klinik yanıt ile sonuçlanabilir. MAO inhibitörlerinin (örn. selegilin, fenelzin) ZEPOSIA ile birlikte uygulanmaması önerilmektedir (Bkz. bölüm 4.4).

ZEPOSIA'nın kalp atış hızını veya atriyoventriküler iletimi yavaşlatan tıbbi ürünler üzerindeki etkileri (örn. Beta-blokerler veya kalsiyum kanal blokerleri)

Sağlıklı gönüllülerde, 0,23 mg'lık tek bir ZEPOSIA dozunun günde bir kez kararlı durumda 80 mg uzun etkili propranolol veya günde bir kez 240 mg diltiazem ile uygulanması, tek başına propranolol veya diltiazeme kıyasla KH'de ve PR aralığında klinik olarak anlamlı herhangi bir ek değişikliğe neden olmamıştır. Beta-bloker veya kalsiyum kanal bloker ile tedavi gören hastalarda ZEPOSIA başlandığında dikkatli olunmalıdır (Bkz. bölüm 4.4). Diğer bradikardik tıbbi ürünler ve antiaritmik tıbbi ürünler (bradikardili hastalarda torsades de pointes vakalarıyla ilişkili olan) kullanan hastalar ZEPOSIA ile çalışılmamıştır.

Aşılama

ZEPOSIA tedavisi sırasında ve sonrasında 3 aya kadar aşılama daha az etkili olabilir. Zayıflatılmış canlı aşılardan kullanımı enfeksiyon riski taşıyabilir ve bu nedenle ZEPOSIA tedavisi sırasında ve sonrasında 3 aya kadar bunlardan kaçınılmalıdır (Bkz. bölüm 4.4).

Anti-neoplastik, bağışıklığı modifiye eden veya kortikosteroid olmayan bağışıklığı baskılayıcı tedaviler

Aditif bağışıklık sistemi etkileri riskinden dolayı anti-neoplastik, bağışıklığı modifiye eden veya kortikosteroid olmayan bağışıklığı baskılayıcı tedaviler birlikte uygulanmamalıdır (Bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ZEPOSIA®, etkili doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.3). Bu nedenle, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda tedaviye başlamadan önce negatif gebelik testi sonucu bulunmalı ve fetüse riski konusunda onlara danışmanlık hizmeti verilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, ZEPOSIA tedavisi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki 3 ay boyunca etkili bir doğum kontrolü kullanmalıdır (Bkz. bölüm 4.4).

Sağlık Hizmetleri Uzmanı kontrol listesine özel önlemlere de yer verilmiştir. ZEPOSIA kadın hastalara reçete edilmeden önce ve tedavi sırasında bu önlemler uygulanmalıdır.

Bir gebeliğin planlanması için ZEPOSIA tedavisine son verilirken, hastalık aktivitesinin olası geri dönüşü dikkate alınmalıdır (Bkz. bölüm 4.4).

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda ZEPOSIA kullanımına ilişkin veri bulunmamakta veya sınırlı miktarda veri bulunmaktadır.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar, fetal kayıp ve anormallikler, özellikle kan damarlarının malformasyonları, yaygın ödem (anasarca) ve yanlış konumlu testisler ve omurlar dahil üreme toksisitesini göstermiştir (Bkz. bölüm 5.3). Sfingosin 1-fosfatın embriyojenez sırasında vasküler oluşumda rol oynadığı bilinmektedir (Bkz. bölüm 5.3).

Sonuç olarak, ZEPOSIA® gebelik sırasında kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.3). ZEPOSIA®, bir gebelik planlamadan 3 ay önce durdurulmalıdır (Bkz. bölüm 4.4). Bir kadın tedavi sırasında hamile kalırsa, ZEPOSIA® kesilmelidir. Tedaviye bağlı fetüse zararlı etki riski konusunda tıbbi tavsiye verilmeli ve ultrasonografi incelemeleri yapılmalıdır.

Laktasyon dönemi

ZEPOSIA/metabolitleri, emzirme döneminde tedavi edilen hayvanların sütüne geçmektedir (Bkz. bölüm 5.3). Emzirilen bebeklerde ZEPOSIA/metabolitlerine karşı ciddi advers reaksiyon potansiyeli olması nedeniyle, ZEPOSIA alan kadınlar emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsanlarda fertilite verisi bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında, fertilite üzerinde herhangi bir olumsuz etki gözlenmemiştir (Bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZEPOSIA®'nın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır veya ihmal edilebilir düzeyde bir etkisi vardır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Yetişkin MS ve ÜK klinik çalışmalarının kontrollü periyotlarında en sık (>%5) bildirilen advers reaksiyonlar nazofarenjit, alanin aminotransferaz (ALT) artışı ve gama-glutamil transferaz (GGT) artışıdır.

MS klinik çalışmalarında tedavinin kesilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyonlar, karaciğer enzim yükselmeleri (%1,1) ile ilişkilidir. ÜK klinik çalışmalarında, tedavinin kesilmesine yol açan karaciğer enzim yükselmeleri hastaların %0,4'ünde olmuştur. Genel güvenlik profili, MS ve ÜK hastaları için benzerdir.

ZEPOSIA ile tedavi edilen hastalarda gözlemlenen advers reaksiyonlar, MS ve UC klinik çalışmalarında ve spontan vaka raporları da dahil olmak üzere pazarlama sonrası deneyimler sistem organ sınıfına (SOC) ve tüm advers reaksiyonların sıklığına göre aşağıda listelenmiştir. Her SOC ve sıklık gruplamasında, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Sıklık grupları şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok

seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Nazofarenjit

Yaygın: Farenjit, Viral solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu *, zona, herpes simplex

Seyrek: Progresif multifokal lökoensefalopati

Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lenfopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık (döküntü ve ürtiker*dahil)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Makula ödemi**

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Bradikardi *

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon*†, ortostatik hipotansiyon

Hepatobiliyer hastalıkları

Yaygın: Alanin aminotransferaz artışı, gama-glutamil transferaz artışı, kan bilirubin artışı

Seyrek: Karaciğer hasarı****

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Periferik ödem

Araştırmalar

Yaygın: Anormal solunum fonksiyon testi ***

* Bu yan etkilerden en az biri ciddi olarak rapor edilmiştir

† Hipertansiyon, esansiyel hipertansiyon ve artmış kan basıncını içerir (Bkz. bölüm 4.4).

** önceden var olan faktörlere sahip hastalar için (bkz. bölüm 4.4)

*** solunum fonksiyon testinde azalma, anormal spirometri, zorlu vital kapasitede azalma, karbon monoksit difüzyon kapasitesinde azalma, zorlu ekspiratuar hacimde azalmayı içerir

**** Pazarlama sonrası raporlardan kaynaklanan advers reaksiyonlar

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Karaciğer enzimlerinde yükselme

MS klinik çalışmalarında, ZEPOSIA 0,92 mg ile tedavi edilen hastaların %1,6'sında ve IFN β-1a IM kullanan hastaların %1,3'ünde ALT değerinde normalin üst sınırının (ULN) 5 katı veya daha fazla yükselme meydana gelmiştir. ZEPOSIA kullanan hastaların %5,5'inde ve IFN β-1a IM kullanan hastaların %3,1'inde ULN'nin 3 katı veya daha fazla yükselmeleri görülmüştür. ULN'nin 3 katı yükselmeye kadar geçen ortalama süre 6 ay olmuştur. Çoğunluk (%79) ZEPOSIA ile tedaviye devam etmiş, değerler yaklaşık 2 ila 4 hafta içinde ULN'nin <3 katına

dönmüştür. ZEPOSIA, ULN'nin 5 katından daha fazla doğrulanmış bir yükselme nedeniyle kesilmiştir. Genel olarak, hepatik enzimlerdeki yükselmeler nedeniyle kesilme oranı, ZEPOSIA 0,92 mg kullanan MS hastalarının %1,1'i ve IFN beta-1a IM kullanan hastaların %0,8'i şeklinde olmuştur.

ÜK klinik çalışmalarında, indüksiyon evresi sırasında, ALT'nin ULN'nin 5 katına veya daha fazlasına yükselmesi, ZEPOSIA 0,92 mg ile tedavi edilenlerin %0,9'unda ve plasebo alan hastaların %0,5'inde meydana gelmiştir; idame evresindeki yükselmeler de ZEPOSIA 0,92 mg ile tedavi edilenlerde %0,9 meydana gelirken, plasebo alan hiçbir hastada meydana gelmemiştir. İndüksiyon evresinde ALT'nin ULN'nin 3 veya daha fazla katına yükselmesi ZEPOSIA 0,92 mg ile tedavi edilen ÜK hastalarının %2,6'sında ve plasebo verilen hastaların %0,5'inde meydana gelirken; idame tedavide ZEPOSIA 0,92 mg ile tedavi edilenlerin %2,3'ünde meydana gelmiş ve plasebo verilen hiçbir hastada meydana gelmemiştir. Kontrollü ve kontrolsüz ÜK klinik çalışmalarında, ALT'nin ULN'nin 3 katından daha fazla olduğu hastaların çoğunluğu (%96), yaklaşık 2 ila 4 hafta içinde ULN'nin 3 katından daha azına dönen değerler ile ZEPOSIA ile tedaviye devam etmiştir.

Genel olarak, hepatik enzimlerdeki yükselmelere bağlı tedavinin bırakılma oranı ZEPOSIA 0,92 mg ile tedavi edilen hastalarda %0,4 iken kontrollü çalışmalarda plasebo verilen hastalarda hiç olmamıştır.

Pazarlama sonrası deneyimlerde ciddi karaciğer hasarı bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Bradikardi

Başlangıç ZEPOSIA 0,23 mg dozundan sonra, oturma/sırtüstü yatış pozisyonunda KH'de başlangıç değerine göre en büyük ortalama azalma, 1. günde 5. saatte (MS klinik çalışmalarda 1,2 atım/dakika azalma ve ÜK klinik çalışmalarda 0,7 bpm azalma) meydana gelmiş ve 6. saatte başlangıçtakine yakın bir değere geri dönmüştür. Doz artırılmasına devam edildiğinde klinik olarak anlamlı KH düşüşleri olmamıştır.

MS klinik çalışmalarında, tedavinin başlama gününde (1. gün) ZEPOSIA ile tedavi edilen hastaların %0,5'inde, IFN β -1a IM ile tedavi edilen hastaların ise %0'ında bradikardi bildirilmiştir. 1. günden sonra bradikardi insidansı ZEPOSIA'da %0,8 iken IFN β -1a IM'de %0,7 bulunmuştur (bkz. bölüm 5.1). Bradikardi yaşayan hastalar genellikle asemptomatik olmuştur. Dakikada 40 atımın altında kalp hızları gözlemlenmemiştir.

MS klinik çalışmalarında, ZEPOSIA ile tedavi edilen hastaların %0,6'sında (5/882) ve IFN β 1a IM ile tedavi edilen hastaların %0,2'sinde (2/885) birinci derece atriyoventriküler blok bildirilmiştir. ZEPOSIA ile bildirilen vakaların %0,2'si 1. günde ve %0,3'ü 1. günden sonra bildirilmiştir.

ÜK klinik çalışmalarında, indüksiyon evresi sırasında, tedavinin başladığı gün (1. gün), ZEPOSIA ile tedavi edilen hastaların %0,2'sinde bradikardi rapor edilmiştir ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda hiç bradikardi rapor edilmemiştir. 1. günden sonra, ZEPOSIA ile tedavi edilen hastaların %0,2'sinde bradikardi bildirilmiştir. İdame evresi sırasında, bradikardi raporlanmamıştır.

Artmış kan basıncı

MS klinik çalışmalarında, ZEPOSIA ile tedavi edilen hastalarda, sistolik basınçta IFN- β -1a IM'ye göre ortalama yaklaşık 1-2 mm Hg ve diyastolik basınçta IFN β -1a IM'ye göre yaklaşık 1 mm Hg artış görülmüştür. Sistolik basınçtaki artış ilk olarak tedaviye başladıktan yaklaşık 3

ay sonra tespit edilmiş ve tedavi boyunca stabil kalmıştır.

Hipertansiyonla ilişkili olaylar (hipertansiyon, esansiyel hipertansiyon ve kan basıncında artış), ZEPOSIA 0,92 mg ile tedavi edilen hastaların %4,5'inde ve IFN β -1a IM ile tedavi edilen hastaların %2,3'ünde advers reaksiyon olarak bildirilmiştir.

ÜK klinik çalışmalarında, indüksiyon evresinde, ZEPOSIA ile tedavi edilen hastalarda sistolik kan basınçlarında plaseboya kıyasla sistolik basınçta ortalama 1,4 mm Hg (2,3 mm Hg'ye karşı 3,7 mm Hg) ve plaseboya göre diyastolik basınçta 1,7 mm Hg (2,3'e 0,6 mm Hg) ortalama artış olmuştur. İdame periyodu sırasında, ZEPOSIA ile tedavi edilen hastalarda sistolik basınçta plaseboya göre ortalama 3,6 mm Hg (5,1'e karşı 1,5 mm Hg) ve plaseboya göre diyastolik basınçta 1,4 mm Hg (2,2'ye 0,8 mm Hg) olmuştur.

İndüksiyon evresinde, ZEPOSIA 0,92 mg ile tedavi edilen vakaların %1,2'sinde advers etki olarak hipertansiyon rapor edilirken, plasebo grubunda ilgili advers etki rapor edilmemiştir. İdame evresinde, her iki tedavi kolundaki hastaların %2,2'sinde advers etki olarak hipertansiyon rapor edilmiştir. ZEPOSIA alan iki hastada tedaviye ara verilmeden iyileşen, bir hastada ve plasebo alan bir hastada hipertansif kriz bildirilmiştir.

Kan lenfosit sayısında azalma

MS klinik çalışmalarında, hastaların %3,3'ü ve ÜK kontrollü klinik çalışmalarında, hastaların %3'ü, $0,2 \times 10^9/L$ 'den daha düşük lenfosit sayımları yaşamıştır ve ZEPOSIA ile tedaviye devam sırasında değerler genellikle $0,2 \times 10^9/L$ 'nin üzeri değerlere düzelme göstermiştir.

Enfeksiyonlar

MS klinik çalışmalarında, ZEPOSIA 0,92 mg ile toplam enfeksiyon oranı (%35) IFN β -1a IM'ye benzer bulunmuştur. MS klinik çalışmalarında genel ciddi enfeksiyon oranı ZEPOSIA (%1) ve IFN β -1a IM (%0,8) arasında benzer olmuştur.

ÜK klinik çalışmalarında, indüksiyon evresinde, ZEPOSIA veya plasebo ile tedavi edilen hastalarda genel enfeksiyon oranı ve ciddi enfeksiyon oranı benzer olmuştur (sırasıyla %9,9'a karşı %10,7 ve %0,8'e karşı %0,4). İdame evresi sırasında, ZEPOSIA ile tedavi edilen hastalarda genel enfeksiyon oranı, plasebo ile tedavi edilen hastalardan daha yüksek olmuştur (%23'e karşı %12) ve ciddi enfeksiyon oranı benzer olmuştur (%0,9'a karşı %1,8).

ZEPOSIA, herpes enfeksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonları riskini artırmıştır.

Herpetik enfeksiyonlar

MS klinik çalışmalarında, herpes zoster, ZEPOSIA 0,92 mg ile tedavi edilen hastaların %0,6'sında ve IFN β -1a IM kullanan hastaların %0,2'sinde advers reaksiyon olarak bildirilmiştir.

ÜK klinik çalışmalarında herpes zoster, ZEPOSIA 0,92 mg alan hastaların %0,4'ünde rapor edilmiştir ve indüksiyon evresinde plasebo alan hastalarda hiç görülmemiştir. İdame evresinde, ZEPOSIA 0,92 mg alan hastaların %2,2'sinde ve plasebo alan hastaların %0,4'ünde herpes zoster bildirilmiştir. Hiçbiri ciddi veya yaygın değildir.

Solunum sistemi

ZEPOSIA tedavisi ile 1 saniyede zorlu ekspiratuvar hacimde (FEV1) ve zorlu vital kapasitede (FVC) doza bağımlı küçük azalmalar gözlenmiştir. MS klinik çalışmalarında tedavinin 3. ve

12. aylarında, ZEPOSIA 1 mg grubunda FEV1’de (FVC) başlangıca göre ortalama değişiklikler sırasıyla – 0,07 L ve – 0,1 L (- 0,05 L ve – 0,065 L) olmuş, IFN β-1a grubunda ise başlangıca göre değişiklikler daha küçük olmuştur (FEV1: - 0,01 L ve – 0,04 L, FVC: 0 L ve – 0,02 L).

MS klinik çalışmalarına benzer şekilde, indüksiyon evresinde ÜK klinik çalışmaları sırasında ZEPOSIA ile plaseboya göre solunum fonksiyon testlerinde (FEV1 ve FVC) küçük ortalama düşüşler gözlenmiştir. İdame evresinde ZEPOSIA ile uzun süreli tedavide daha fazla azalma olmamıştır ve solunum fonksiyon testlerindeki bu küçük değişiklikler plaseboya yeniden randomize edilen hastalarda geri dönüştürülebilir olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ZEPOSIA doz aşımı olan hastalarda, gece boyunca izlemi de içerebilecek şekilde, bradikardi belirti ve semptomları izlenmelidir. Düzenli kalp atış hızı ve kan basıncı ölçümleri gereklidir ve EKG’ler yapılmalıdır (Bkz. bölüm 4.4 ve 5.1). KH’de ZEPOSIA’nın neden olduğu azalma, parenteral atropin veya izoprenalin ile tersine çevrilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Farmakoterapötik grup: İmmünoşüpresanlar, Sfingosin-1-fosfat (S1P) reseptör modülatörleri, ATC kodu: L04AE02

5.1. Farmakodinamik özellikler

Etki mekanizması

Ozanimod, sfingosin 1 fosfat reseptörleri 1 ve 5’e yüksek afinite ile bağlanan potent bir sfingosin 1-fosfat (S1P) reseptör modülatörüdür. Ozanimod’un S1P2, S1P3 ve S1P4 üzerinde minimum aktivitesi vardır veya hiç yoktur. In vitro, ozanimod ve ana aktif metabolitleri, S1P1 ve S1P5 için benzer aktivite ve seçicilik göstermiştir. Ozanimodun MS’de ve ÜK’de terapötik etkiler uyguladığı mekanizma bilinmemektedir, ancak merkezi sinir sistemine (MSS) ve bağırsaklara lenfosit göçünün azaltılmasını içerebilir.

Periferik dolaşımda ozanimod kaynaklı lenfosit azalması, adaptif immün yanıtta yer alan hücrelerde daha fazla azalma ile lökosit alt popülasyonları üzerinde farklı etkilere sahiptir. Ozanimod, immün sürveyansa katkıda bulunan doğal immün yanıtta yer alan hücreler üzerinde minimum etkiye sahiptir.

Ozanimod, insanlarda iki ana metabolit dahil olmak üzere dolaşımdaki bir dizi aktif metabolit oluşturmak üzere yaygın olarak metabolize olur (Bkz. bölüm 5.2). İnsanlarda, dolaşımdaki toplam aktif madde maruziyetinin yaklaşık %94’ünü, ozanimod (%6) ve iki ana metabolit CC112273 (%73) ve CC1084037 (%15) oluşturmaktadır (Bkz. bölüm 5.2).

Farmakodinamik etkiler

Periferik kan lenfositlerinin azalması

Aktif kontrollü MS ve plasebo kontrollü ÜK klinik çalışmalarında, ortalama lenfosit sayıları 3 ayda başlangıç değerinin yaklaşık %45'ine düşmüştür (yaklaşık ortalama kan lenfosit sayısı $0,8 \times 10^9/L$) ve ozanimod ile tedavi sırasında stabil kalmıştır. Ozanimod 0,92 mg kesildikten sonra, periferik kan lenfositlerinin normal aralığa geri dönmesi için yaklaşık ortalama süre 30 gün olmuş ve hastaların yaklaşık %80 ila %90'ı 3 ay içinde normale dönmüştür (Bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Fekal kalprotektin (FCP) azalması

ÜK hastalarında ozanimod ile tedavi, indüksiyon evresi sırasında inflamatuvar belirteç olan fekal kalprotektin'de (FCP) bir azalma ile sonuçlanmış ve daha sonra idame evresi boyunca korunmuştur.

Kalp atış hızı ve ritmi

Ozanimod, doz uygulamalarının başlangıcında KH'de geçici bir azalmaya neden olabilir (Bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Bu negatif kronotropik etki, mekanik olarak, ozanimod ve aktif metabolitleri tarafından S1P1 reseptör stimülasyonu yoluyla G-proteine bağlı içe doğru rektifiye edici potasyum (GIRK) kanallarının aktivasyonu ile ilgilidir ve dozdan sonraki 5 saat içinde görülen hücrel hiperpolarizasyona ve KH üzerinde maksimum etki ile azalmış uyarılabilirliğe yol açar. S1P1 reseptörlerinde fonksiyonel antagonizması nedeniyle, 0,23 mg ve ardından 0,46 mg ve 0,92 mg ozanimod ile bir doz artırma programı, idame dozuna ulaşılan kadar GIRK kanallarını art arda duyarsızlaştırır. Doz artırma döneminden sonra devam eden ozanimod uygulamasıyla KH başlangıçtaki değerlerine döner.

QT aralığını uzatma potansiyeli

4 gün boyunca günde 0,23 mg, 3 gün boyunca günde 0,46 mg, 3 gün boyunca günde 0,92 mg ve 4 gün boyunca günde 1,84 mg olmak üzere 14 günlük bir doz artırma rejiminin kullanıldığı randomize, pozitif ve plasebo kontrollü kapsamlı bir QT çalışmasında sağlıklı gönüllülerde 10 ms'nin altında olan %95 tek taraflı güven aralığının (GA) üst sınırının gösterdiği gibi QTc uzamasına dair herhangi bir kanıt gözlenmemiştir. Başka bir Faz 1 çalışmadan elde edilen veriler kullanıldığında, ozanimod ve ana aktif metabolitleri CC112273 ve CC1084037 için konsantrasyon-QTc analizi, günde bir kez $\geq 0,92$ mg ozanimod dozları ile elde edilen maksimum konsantrasyonlarda 10 ms'nin altında modelden türetilen QTc (plasebo ve başlangıç için düzeltilmiş) için %95 GA üst sınırını göstermiştir.

Klinik etkililik ve güvenlik

Multipl skleroz

Ozanimod, relaps ve remisyon ile seyreden MS (RRMS) hastalarında, benzer tasarım ve sonlanım noktalarına sahip iki faz 3, randomize çift kör, çift plasebo, paralel grup, aktif kontrollü klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışma 1- SUNBEAM, 1 yıllık bir çalışma olup son kaydedilen hasta çalışmayı tamamlayana kadar hastalar 12. ayın ötesinde de atandıkları tedaviye devam etmiştir. Çalışma 2 -RADIANCE 2 yıllık bir çalışmadır.

Ozanimod dozu, günde bir kez oral olarak 0,92 mg ve 0,46 mg olup, başlangıç dozu 1-4. günlerde 0,23 mg, ardından 5-7. günlerde 0,46 mg'a yükseltilmiştir ve ardından 8. günde ve sonrasında belirlenen doz uygulanmıştır. Aktif karşılaştırma ajanı olan IFN β -1a'nın dozu, haftada bir kez intramüsküler olarak verilen 30 mcg olmuştur.

Her iki çalışmada, önceki yıl içinde en az bir relaps ya da önceki iki yıl içinde en az bir gadolinyum tutan (GdE) lezyon kanıtı ile tanımlanan bir relaps ile tanımlanan aktif hastalığı olan ve Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) puanı 0 ile 5 arasında olan hastaları

içermiştir.

Nörolojik değerlendirmeler başlangıçta, her 3 ayda bir ve şüpheli relaps zamanında gerçekleştirilmiştir. MRG'ler başlangıçta (Çalışmalar 1 ve 2), 6 ayda (SUNBEAM), 1 yıl (Çalışmalar 1 ve 2) ve 2 yılda (RADIANCE) alınmıştır.

Hem SUNBEAM hem de RADIANCE'nin birincil sonlanım noktası, SUNBEAM için tedavi süresi boyunca (minimum 12 ay) ve RADIANCE için 24 ay boyunca yıllık relaps oranıdır (ARR). Önemli ikincil sonlanım noktaları sonuç ölçütleri arasında 1) 12 ve 24 ay boyunca yeni veya genişleyen MRI T2 hiperintens lezyonlarının sayısı; 2) 12. ve 24. aylarda MRG T1 GdE lezyonlarının sayısı; ve 3) başlangıç EDSS değerine kıyasla 12 hafta boyunca sürdürülen en az 1 puanlık bir artış olarak tanımlanan, doğrulanmış özürlülük progresyonuna kadar geçen süre olmuştur. Doğrulanmış özürlülük progresyonu, Çalışma 1 ve 2'nin birleştirilmiş bir analizinde ileriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

SUNBEAM'de 1346 hasta ozanimod 0,92 mg (n= 447), ozanimod 0,46 mg (n= 451) veya IFN β-1a IM (n= 448) almak üzere randomize edilmiştir; 0,92 mg ozanimod ile tedavi edilen hastaların %94'ü, 0,46 mg ozanimod ile tedavi edilen hastaların %94'ü ve IFN β-1a IM ile tedavi edilen hastaların %92'si çalışmayı tamamlamıştır. RADIANCE'da 1313 hasta ozanimod 0,92 mg (n= 433), ozanimod 0,46 mg (n= 439) veya IFN β-1a IM (n= 441) almak üzere randomize edilmiştir; 0,92 mg ozanimod ile tedavi edilen hastaların %90'ı, 0,46 mg ozanimod ile tedavi edilen hastaların %85'i ve IFN β-1a IM ile tedavi edilen hastaların %85'i çalışmayı tamamlamıştır. Bu iki çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 35,5 yıl (aralık 18-55) olup %67'si kadındır ve MS semptomunun başlangıcından bu yana geçen ortalama süre 6,7 yıldır. Başlangıçtaki ortalama EDSS skoru 2,5'tir; hastaların yaklaşık üçte biri, ağırlıklı olarak interferon veya glatiramer asetat olmak üzere bir hastalık modifiye edici tedavi (DMT) ile tedavi edilmiştir. Başlangıçta, önceki yıldaki ortalama relaps sayısı 1,3 olmuş ve hastaların %45'inde bir veya daha fazla T1 Gd tutan lezyon olduğu belirlenmiştir (ortalama 1,7).

SUNBEAM ve RADIANCE için sonuçlar Tablo 2'de gösterilmektedir. Tablo 2'de gösterilen çalışma sonlanım noktaları için gözlemlenen doz etkisi ile ozanimod 0,92 mg için etkililik gösterilmiştir. Tercih edilen negatif iki terimli model stratejisi göz önüne alındığında, bu doz RADIANCE'daki birincil sonlanım noktası için önemli bir etki göstermediğinden, 0,46 mg için etkililik gösteriminin sağlamlığı daha az olmuştur.

Tablo 2: Çalışma 1 - SUNBEAM ve Çalışma 2 - RADIANCE'dan RMS hastalarında önemli klinik ve MRG sonlanım noktaları

Sonlanım noktaları	SUNBEAM (≥ 1 yıl)*		RADIANCE (2 yıl)	
	Ozanimod 0,92 mg (n= 447) %	IFN β-1a IM 30 mcg (n= 448) %	Ozanimod 0,92 mg (n= 433) %	IFN β-1a IM 30 mcg (n= 441) %
Klinik Sonlanım Noktaları				
Yıllık Relaps Oranı (Primer Sonlanım Noktası)	0,181	0,350	0,172	0,276
Bağıl Azaltma	%48 (p<0,0001)		%38 (p<0,0001)	
Relapssız oran**	%78 (p= 0,0002) ¹	%66	%76 (p= 0,0012) ¹	%64

3 aylık Doğrulanmış Özürlülük Progresyonu (CDP) olan oran† ² Tehlike oranı (%95 GA)	%7,6 Ozanimod karşısında %7,8 IFN β-1a IM 0,95 (0,679, 1,330)			
6 aylık CDP'si olan oran† ^{2#} Tehlike oranı (%95 GA)	%5,8 Ozanimod karşısında %4 IFN β-1a IM 1,413 (0,922, 2,165)			
MRG Sonlanım Noktaları				
MRG başına ortalama yeni veya büyüyen T2 hiperintens lezyon sayısı ³ Bağıl Azalma	1,465	2,836	1,835	3,183
	%48 (p<0,0001)		%42 (p<0,0001)	
T1 Gd tutan lezyonların ortalama sayısı ⁴ Bağıl Azalma	0,160	0,433	0,176	0,373
	%63 (p<0,0001)		%53 (p=0,0006)	

* Ortalama süre 13,6 aydır

** Hiyerarşik teste dahil edilmeyen ve çoklu test sayısı için ayarlanmayan sonlanım noktaları için nominal p değeri

[†] 3 ay veya 6 ay sonra doğrulanmış EDSS'de 1 puanlık artış olarak tanımlanan özürlülük progresyonu

[#] Açık etiketli uzatma çalışması verilerini içeren 6 aylık CDP'nin post hoc analizinde (Çalışma 3), Tehlike Oranı (%95GA) 1,040 (0,730, 1,482) olarak bulunmuştur.

¹ Log sıra testi

² Çalışma 1 ve 2'nin ileriye dönük olarak planlanmış havuzlanmış analizi

³ Çalışma 1 için 12 aydan fazla ve Çalışma 2 için 24 aydan fazla

⁴ Çalışma 1 için 12 ayda ve Çalışma 2 için 24 ayda

SUNBEAM ve RADIANCE'da, ozanimod 0,92 mg ile tedavi, IFN beta-1a IM'ye kıyasla normalleştirilmiş beyin hacminde başlangıca göre ortalama yüzde değişimde düşüşlere neden olmuştur (sırasıyla %0,41'e karşı -%0,61 ve %0,71'e karşı -%0,94, nominal p -değeri her iki çalışma için <0,0001).

Çalışmalarda, klinik veya görüntüleme özellikleriyle tanımlanan önceden DMT almamış ve önceden tedavi edilmiş aktif hastalığı olan hastalar kaydedilmiştir. Aktif ve yüksek düzeyde aktif hastalık dahil olmak üzere çalışma başlangıcında farklı hastalık aktivitesi seviyelerine sahip hasta popülasyonlarının post-hoc analizleri, ozanimodun klinik ve görüntüleme sonlanım noktaları üzerindeki etkililiğinin genel popülasyonla tutarlı olduğunu göstermiştir.

Uzun Dönem Veriler

SUNBEAM, RADIANCE, faz 2 uzatma veya faz 1 FK/FD çalışmalarını tamamlayan, tekrarlayan ve düzelen multipl skleroz (RRMS) hastalar, açık etiketli bir uzatma çalışmasına (Çalışma 3 - DAYBREAK) katılabilir ve ZEPOSIA'nın uzun dönem güvenlilik ve etkinliğinin değerlendirilmesi için günde bir kez 0,92 mg ozanimod alabilir. DAYBREAK'te toplamda 2494 hasta günde bir kez 0,92 mg ZEPOSIA ile tedavi edilmiştir (736 hasta haftada bir kez 30 mcg interferon beta-1a IM tedavisinden geçmiş, 877 hasta günde bir kez 0,46 mg ZEPOSIA'dan geçmiş ve 881 hasta günde bir kez 0,92 mg ZEPOSIA'ya devam etmiştir) ve tedavi süresinin ortanca süresi 68 ay olup maksimum 81 aya kadar çıkmıştır. Tüm hastalar için ayarlanmış yıllık nüks oranı (ARR) tedavi süresi boyunca 0,0098 (%95 CI: 0,082, 0,117) olup, hastaların %69,1'i nüks yaşamadan tedavide kalmıştır. DAYBREAK'e günde bir kez ozanimod ile devam eden hastaların ARR'si 0,090 (%95 CI: 0,073, 0,111) olmuştur. Toplamda, hastaların 379'u (%15,2) çalışma süresi boyunca 6 aylık onaylanmış sakatlık ilerlemesi yaşamıştır.

Ülseratif kolit (ÜK)

Ozanimodun etkililik ve güvenliliği 75 yaşından küçük, orta ila şiddetli derecede ÜK olan erişkin hastaların dahil edildiği çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü 2 çalışmada [TRUENORTH-I (indüksiyon evresi), TRUENORTH-M (idame evresi)]

değerlendirilmiştir. TRUENORTH-I'de hastalar, ozanimod 0,92 mg veya plaseboya 2:1 oranında randomize edilmiştir. 10 haftalık indüksiyon evresini (TRUENORTH-I), toplam tedavi süresi 52 hafta olacak şekilde, 42 haftalık, randomize, yoksunluk idame evresi (TRUENORTH-M) izlemiştir. Ozanimod, ÜK için monoterapi olarak uygulanmıştır. (örn., biyolojik ve kortikosteroid olmayan immünosupresanların eşzamanlı kullanımı olmadan)

Çalışma, başlangıçta (0. hafta) Mayo endoskopi alt puanı ≥ 2 dahil olmak üzere Mayo skoru 6 ila 12 olarak tanımlanan orta ila şiddetli aktif ÜK olan hastaları içermiştir.

TRUENORTH-I (indüksiyon çalışması)

TRUENORTH-I'de hastalar, doz titrasyonu ile başlayarak (bkz. bölüm 4.2) günde bir kez oral olarak verilen ozanimod 0,92 mg (n=429) veya plaseboya (n=216) randomize edilmiştir. Hastalara indüksiyon evresinden önce ve indüksiyon evresinde stabil bir dozda aminosalisilatlar (örn., mesalazin %71; sülfasalazin %13) ve/veya oral kortikosteroidler (%33) verilmiştir.

Hastaların %30'unda yetersiz yanıt, yanıt kaybı veya TNF blokerlerine karşı intolerans vardır. Daha önce biyolojik tedavi görmüş bu hastaların %63'ü TNF blokerleri dahil en az iki veya daha fazla biyolojik ilaç almıştır; %36'sı en az bir TNF blokerine yanıt vermede başarısız olmuştur; %65'i bir TNF blokerine yanıt kaybı yaşamıştır; %47'si bir integrin reseptör blokeri (örn. vedolizumab) almıştır. Hastaların %41'inde immünomodülatörlere karşı başarısızlık ve/veya intolerans vardır. Başlangıçta, hastaların medyan Mayo skoru 9'du, hastaların %65'i 9'a eşit veya daha az ve %35'i 9'dan büyük olmuştur.

Birincil sonlanım noktası 10. haftada klinik remisyon ve 10. haftadaki önemli ikincil sonlanım noktaları klinik yanıt, endoskopik iyileşme ve mukozal iyileşme olmuştur.

Tablo 3'te gösterildiği gibi, 10. haftada plaseboya kıyasla ozanimod ile tedavi edilen hastaların önemli ölçüde daha büyük bir kısmında klinik remisyon, klinik yanıt, endoskopik iyileşme ve mukozal iyileşme sağlamıştır.

Tablo 3: TRUENORTH-I'den İndüksiyon Evresinde Etkililik Sonlanım Noktalarını Karşılayan Hastaların Oranı (10. Haftada)

	Ozanimod 0,92 mg (N=429)		Plasebo (N=216)		Tedavi Farkı % ^a (95% GA)
	n	%	n	%	
Klinik remisyon^b	79	18%	13	6%	12% (7,5, 17,2)^f
Önceden TNF bloker maruziyeti olmayan	66/299	22%	10/151	7%	
Önceden TNF bloker maruziyeti olan	13/130	10%	3/65	5%	
Klinik yanıt^c	205	48%	56	26%	22% (14,4, 29,3)^f
Önceden TNF bloker maruziyeti olmayan	157/299	53%	44/151	29%	
Önceden TNF bloker maruziyeti olan	48/130	37%	12/65	19%	
Endoskopik iyileşme^d	117	27%	25	12%	16% (9,7, 21,7)^f
Önceden TNF bloker maruziyeti olmayan	97/299	32%	18/151	12%	

	Ozanimod 0,92 mg (N=429)		Plasebo (N=216)		Tedavi Farkı % ^a (95% GA)
	n	%	n	%	
Önceden TNF bloker maruziyeti olan	20/130	15%	7/65	11%	
Mukozal iyileşme^e	54	13%	8	4%	9% (4,9, 12,9)^g
Önceden TNF bloker maruziyeti olmayan	47/299	16%	6/151	4%	
Önceden TNF bloker maruziyeti olan	7/130	5%	2/65	3%	

GA = güven aralığı; TNF = tümör nekroz faktörü.

^a Tedavi farkı (önceki TNF bloker maruziyetine ve başlangıçtaki kortikosteroid kullanımına ilişkin sınıflandırma faktörleri için ayarlanmıştır).

^b Klinik remisyon şu şekilde tanımlanır: RBS = 0, SFS ≤ 1 (ve başlangıç SFS'sinden ≥ 1 puanlık bir azalma) ve kırılabilirlik olmadan endoskopi alt puanı ≤ 1.

^c Klinik yanıt 9 puanlık Mayo skorunda başlangıca göre ≥ 2 puan ve ≥ %35 azalma ve RBS'de başlangıca göre ≥ 1 azalma veya mutlak RBS ≤ 1 puan olarak tanımlanır.

^d Endoskopik iyileşme, kırılabilirlik olmaksızın Mayo endoskopik skoru ≤ 1 olarak tanımlanır.

^e Mukozal iyileşme, hem Mayo endoskopik skoru ≤ 1 puan, kırılabilirlik ve histolojik remisyon olmadan (Geboes skoru < 2, epitelyal kriptlerde veya lamina propria nötrofil olmadığını, eozinofillerde artış olmadığını ve kript yıkımı, erozyonlar, ülserasyonlar veya granülasyon dokusu olmadığını gösterir) olarak tanımlanır.)

^f p<0,0001.

^g p<0,001.

Rektal kanama (RBS) ve dışkı sıklığı (SFS) alt skorları

Ozanimod ile tedavi edilen hastalarda rektal kanama ve dışkı sıklığı alt puanlarında azalmalar 2. haftada (yani gerekli 7 günlük doz titrasyonunun tamamlanmasından 1 hafta sonra) gözlenmiştir. Hastaların nominal olarak önemli ölçüde büyük bir oranı, ozanimod 0,92 mg ile plaseboya karşı, indüksiyon evresinin 5. haftasında (%27'ye karşı %15) ve 10. haftasında (%37,5'e karşı %18,5), RBS=0, SFS ≤1 ve başlangıca göre ≥1 olarak tanımlanan semptomatik remisyona ulaşmıştır.

SFS ve/veya RBS'de başlangıca göre en az 1 puanlık bir düşüş olan ancak TRUENORTH-I'in 10. haftasında klinik yanıt veya klinik remisyon elde edilemeyen hastalarda, ilave 5 haftalık ozanimod tedavisinden sonra semptomatik remisyon oranı %21 (26/126) olacak şekilde artmıştır. Bu hastalarda semptomatik remisyon oranı, ilave 46 haftalık tedaviyle artmaya devam etmiş ve %50 (41/82) olmuştur.

TRUENORTH-M (idame çalışması)

İdame çalışmasında (TRUENORTH-M) hastaları randomize etmek için hastalar ozanimod 0,92 mg almış ve indüksiyon evresinin 10. Haftasında klinik yanıtta olması gerekmektedir. Hastalar, TRUENORTH-I çalışmasından veya açık etiketli ozanimod 0,92 mg kullanan hastalardan olabilir. Hastalar 42 hafta boyunca ya ozanimod 0,92 mg (n=230) ya da plasebo (n=227) almak üzere çift kör bir şekilde (1:1) (tekrar) randomize edilmiştir. Çalışmanın toplam süresi, hem indüksiyon hem de idame evreleri dahil olmak üzere 52 hafta olmuştur. Etkililik değerlendirmeleri 52. haftada yapılmıştır. Aminosalisilatların eşzamanlı kullanımının 52. hafta boyunca stabil kalması gerekmiştir. Eşzamanlı kortikosteroid kullanan hastalar, idame dönemine girdikten sonra dozları azaltılmıştır.

Çalışma başlangıcında hastaların %35'i klinik remisyonda, %29'u kortikosteroid kullanıyor ve %31'i daha önce TNF blokerleri ile tedavi edilmişti.

Tablo 4'te gösterildiği gibi, birincil sonlanım noktası, 52. haftada klinik remisyonadaki

hastaların oranıdır. 52. haftadaki önemli ikincil sonlanım noktaları, klinik yanıt, endoskopik iyileşme, 10. haftada remisyonda olan hasta alt grubunda 54. haftada klinik remisyondan sürdürülmesi, kortikosteroid olmayan klinik remisyondan sürdürülmesi, mukozal iyileşme ve kalıcı klinik remisyondan sürdürülmesidir.

Tablo 4: TRUENORTH-M'den İndüksiyon Evresinde Etkililik Sonlanım Noktalarını Karşılayan Hastaların Oranı (52. Haftada)

	Ozanimod 0,92 mg (N=230)		Plasebo (N=227)		Tedavi farkı % ^a (95% GA)
	n	%	n	%	
Klinik remisyondan sürdürülmesi^b	85	37%	42	19%	19% (10,8, 26,4)ⁱ
Önceden TNF bloker maruziyeti olmayan	63/154	41%	35/158	22%	
Önceden TNF bloker maruziyeti olan	22/76	29%	7/69	10%	
Klinik cevap^c	138	60%	93	41%	19% (10,4, 28)ⁱ
Önceden TNF bloker maruziyeti olmayan	96/154	62%	76/158	48%	
Önceden TNF bloker maruziyeti olan	42/76	55%	17/69	25%	
Endoskopik iyileşme^d	105	46%	60	26%	19% (11, 27,7)^j
Önceden TNF bloker maruziyeti olmayan	77/154	50%	48/158	30%	
Önceden TNF bloker maruziyeti olan	28/76	37%	12/69	17%	
10. Haftada Remisyondaki Hasta Alt Grubunda 52. Haftada Klinik Remisyondan Sürdürülmesi^e	41/79	52%	22/75	29%	24% (9,1, 38,6)^k
Önceden TNF bloker maruziyeti olmayan	37/64	58%	19/58	33%	
Önceden TNF bloker maruziyeti olan	4/15	27%	3/17	18%	
Kortikosteroid olmayan klinik remisyondan sürdürülmesi^f	73	32%	38	17%	15% (7,8, 22,6)^j
Önceden TNF bloker maruziyeti olmayan	55/154	36%	31/158	20%	
Önceden TNF bloker maruziyeti olan	18/76	24%	7/69	10%	
Mukozal İyileşme^g	68	30%	32	14%	16% (8,2, 22,9)^j
Önceden TNF bloker maruziyeti olmayan	51/154	33%	28/158	18%	
Önceden TNF bloker maruziyeti olan	17/76	22%	4/69	6%	
Kalıcı klinik remisyondan sürdürülmesi^h	41	18%	22	10%	8% (2,8, 13,6)^l
Önceden TNF bloker maruziyeti olmayan	37/154	24%	19/158	12%	
Önceden TNF bloker maruziyeti olan	4/76	5%	3/69	4%	

GA = güven aralığı; TNF = tümör nekroz faktörü.

^a Tedavi farkı (10. haftada klinik remisyondan sürdürülmesi ve eş zamanlı kortikosteroid kullanımına ilişkin sınıflandırma faktörleri için ayarlanmıştır).

^b Klinik remisyondan sürdürülmesi şu şekilde tanımlanır: RBS = 0, SFS ≤ 1 (ve başlangıç SFS'sinden ≥ 1 puanlık bir azalma) ve kırılabilirlik olmadan endoskopi alt puanı ≤ 1.

^c Klinik yanıt 9 puanlık Mayo skorunda başlangıca göre ≥ 2 puan ve ≥ %35 azalma ve RBS'de başlangıca göre ≥ 1 azalma veya mutlak RBS ≤ 1 puan olarak tanımlanır.

^d Endoskopik iyileşme, kırılabilirlik olmaksızın Mayo endoskopik skoru ≤ 1 olarak tanımlanır..

^e Remisyondan sürdürülmesi 10. haftada klinik remisyondaki hasta alt grubunda 52. haftada klinik remisyondan sürdürülmesi olarak tanımlanmıştır.

^f Kortikosteroid olmayan klinik remisyondan sürdürülmesi, 52. haftada klinik remisyondan sürdürülmesi, kortikosteroidlerin ≥ 12 hafta süreyle kesilmesi olarak tanımlanır.

^g Mukozal iyileşme, hem Mayo endoskopik skoru ≤ 1 puan, kırılgeanlık ve histolojik remisyen olmadan (Geboes skoru < 2 , epitelyal kriptlerde veya lamina propriada nötrofil olmadığının, eozinofillerde artış olmadığının ve kript yıkımı, erozyonlar, ülserasyonlar veya granülasyon dokusu olmadığının gösterir) olarak tanımlanır)

^h Kalıcı klinik remisyen, idame dönemine giren tüm hastalarda 10. haftada ve 52. haftada klinik remisyen olarak tanımlanır.

ⁱ $p < 0,0001$.

^j $p < 0,001$.

^k $p = 0,0025$.

^l $p = 0,0030$

Steroidsiz mukozal iyileşme ve steroidsiz (2 bileşenli) semptomatik remisyen

52. haftada plaseboya yeniden randomize edilenlere kıyasla sürekli olarak ozanimod 0,92 mg ile tedavi edilen hastaların önemli ölçüde büyük bir kısmında, kortikosteroid olmayan (en az 12 hafta) semptomatik remisyen (%42,2 ozanimoda karşı %30,4 plasebo) ve kortikosteroid olmayan (en az 12 hafta) endoskopik iyileşme elde edilmiştir (%40 ozanimoda karşı %23,3 plasebo).

10. ve 52. haftalarda histolojik remisyen

Histolojik remisyen (Geboes indeks skoru < 2 puan olarak tanımlanmıştır), TRUENORTH-I'in 10. haftasında ve TRUENORTH-M'nin 52. haftasında değerlendirilmiştir. 10. haftada, ozanimod 0,92 mg ile tedavi edilen hastaların önemli ölçüde büyük bir kısmında plaseboyla tedavi edilenlerle (%7) kıyaslandığında, histolojik remisyen (%18) elde edilmiştir. 52. haftada, bu etkinin, plasebo ile tedavi edilen hastalara (%16) kıyasla ozanimod 0,92 mg ile tedavi edilen hastalarda (%34) önemli ölçüde daha fazla oranla devam ettiğii gözlemlenmiştir.

Uzun dönem veriler

İndüksiyon evresinin sonunda klinik yanıt elde edilemeyen, idame evresinde yanıt kaybeden veya TRUENORTH çalışmasını tamamlayan hastalar, açık etiketli bir uzatma çalışmasına (OLE) dahil edilmeye uygun bulunmuş ve ozanimod 0,92 mg almıştır. OLE'ye dahil edilen hastalar arasında, klinik remisyen, klinik yanıt, endoskopik iyileşme ve semptomatik remisyen genellikle 142. haftaya kadar korunmuştur. ÜK'li hastalarda (ortalama tedavi süresi 22 ay ile) bu uzatma çalışmasında yeni güvenlilik endişeleri tanımlanmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, MS ve ÜK'de pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde ozanimod ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (bkz. bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Ozanimod, S1P1 ve S1P5 için ana ilaca benzer aktivite ve seçiciliğie sahip iki ana aktif metabolit olan CC112273 ve CC1084037 dahil olmak üzere, insanlarda dolaşımda bir dizi aktif metabolit oluşturacak şekilde yaygın olarak metabolize edilir. Ozanimod, CC112273 ve CC1084037 için maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve eğri altındaki alan (EAA), 0,46 mg ila 0,92 mg (önerilen dozun 0,5 ila 1 katı) ozanimod doz aralığında orantılı olarak artmıştır. Çoklu doz uygulamasının ardından, dolaşımdaki toplam aktif moleküllerin yaklaşık %94'ünü, ozanimod (%6) ve CC112273 (%73) ve CC1084037 (%15) oluşturmuştur. RRMS'de günde bir kez oral olarak 0,92 mg'lık bir dozda, kararlı durumda C_{maks} ve EAA_{0-24sa} geometrik ortalaması [varyasyon katsayısı (%VK)] ozanimod için sırasıyla 231,6 pg/mL (%37,2) ve 4223 pg*sa/mL (%37,7) ve CC112273 için sırasıyla 6378 pg/mL (%48,4) ve 132861 pg*sa/mL (%45,6) olmuştur. CC1084037 için C_{maks} ve EAA_{0-24sa} , CC112273'ün yaklaşık %20'sidir. CC112273'ü etkileyen faktörler, metabolitleri birbirine dönüştürdüklerinden CC1084037 için

geçerlidir. Popülasyon farmakokinetik analizi, tekrarlayan MS veya ÜK hastalarında bu farmakokinetik parametrelerde anlamlı farklılıklar olmadığını göstermiştir.

Emilim:

Ozanimodun T_{maks} 'ı yaklaşık 6-8 saattir. CC112273'ün T_{maks} 'ı yaklaşık 10 saattir. Ozanimodun yüksek yağlı, yüksek kalorili bir yemekle uygulanmasının ozanimod maruziyeti (C_{maks} ve EAA) üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Bu nedenle ozanimod öğünlerden bağımsız olarak alınabilir.

Dağılım:

Ozanimodun görünen dağılım hacminin (V_z/F) ortalaması (%VK) 5590 L (%27) olup, yaygın doku dağılımını göstermektedir. Ozanimodun insan plazma proteinlerine bağlanması yaklaşık %98,2'dir. CC112273 ve CC1084037'nin insan plazma proteinlerine bağlanması sırasıyla yaklaşık %99,8 ve %99,3'tür.

Biyotransformasyon:

Ozanimod, aldehit dehidrojenaz ve alkol dehidrojenaz (ALDH/ADH), sitokrom P450 (CYP) izoformları 3A4 ve 1A1 ve bağırsak mikrobiyotası dahil olmak üzere birçok biyotransformasyon yolu tarafından geniş çapta metabolize edilir ve genel metabolizmada tek bir enzim sistemi baskın değildir. Tekrarlanan doz uygulamasını takiben, iki ana aktif metabolit CC112273 ve CC1084037'nin EAA'ları ozanimodun EAA'sını sırasıyla 13 kat ve 2,5 kat aşmaktadır. *In vitro* çalışmalar, monoamin oksidaz B'nin (MAO-B) CC112273'ün (bir ara minör aktif metabolit RP101075 aracılığıyla) oluşumundan sorumlu olduğunu, CYP2C8 ve oksido-redüktazların ise CC112273 metabolizmasında rol oynadığını göstermiştir. CC1084037, doğrudan CC112273'ten oluşur ve geri dönüşlü bir metabolizma ile CC112273'e dönüşür. Bu 2 aktif metabolit arasındaki karşılıklı dönüşüm, karbonil redüktazlar (KBR), aldo-keto redüktaz (AKR) 1C1/1C2 ve/veya 3 β - ve 11 β -hidroksisteroid dehidrojenaz (HSD) aracılığıyla gerçekleşir.

Eliminasyon:

Ozanimodun ortalama görünür oral klerensi (%VK) yaklaşık 192 L/saattir (%37). Ozanimodun ortalama plazma yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) (%VK) yaklaşık 21 saattir (%15). Ozanimod için kararlı duruma 7 gün içinde ulaşılmıştır; tahmini birikim oranı, günde bir kez 0,92 mg'lık tekrarlanan oral uygulamayı takiben yaklaşık 2'dir.

CC112273'ün modele dayalı ortalama etkili yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) (%VK), RMS hastalarında yaklaşık 11 gün (%104) ve kararlı duruma kadar geçen ortalama süre (%VK) yaklaşık 45 gün (%45) ve birikim oranı yaklaşık 16 (%101) olarak CC112273'ün ozanimod üzerindeki üstünlüğünü göstermiştir. CC112273 ve onun doğrudan, birbirine dönüşen metaboliti CC1084037'nin plazma seviyeleri, her iki metabolit için benzer $t_{1/2}$ vererek terminal fazda paralel olarak azalmıştır. CC1084037 için kararlı durum erişimi ve birikim oranının CC112273'e benzer olması beklenmektedir.

Tek bir oral 0,92 mg [^{14}C]-ozanimod dozunu takiben, radyoaktivitenin sırasıyla yaklaşık %26 ve %37'si, esas olarak inaktif metabolitlerden oluşacak şekilde idrar ve dışkıda tespit edilmiştir. İdrardaki ozanimod, CC112273 ve CC1084037 konsantrasyonları ihmal edilebilir düzeyde olarak renal klerensin ozanimod, CC112273 ve CC1084037 için önemli bir atılım yolu olmadığını göstermiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar:

Ozanimodun pediyatrik veya ergen hastalara (<18 yaş) uygulanmasına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Geriatrik hastalar:

Popülasyon farmakokinetik analizi, 65 yaşın üzerindeki hastalarda CC112273'ün kararlı durum maruziyetinin (EAA) 45-65 yaşındaki hastalardan yaklaşık %34 ve 45 yaşın altındaki yetişkin hastalardan %27 daha fazla olduğunu göstermiştir. Geriatrik hastalarda farmakokinetik açıdan anlamlı bir fark yoktur.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde yapılan tek doz ve çoklu doz çalışmalarında, hafif veya orta dereceli kronik karaciğer yetmezliğinin (Child-Pugh sınıf A veya B), 1. gün, 5. gün ve 8. gün dozlamalarda ozanimod veya ana metaboliti CC112273'ün farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır. İkinci çalışmada doz artırımının ardından, 0,92 mg ozanimod uygulaması, hafif veya orta derecede kronik karaciğer yetmezliği olan kişilerde sağlıklı kontrol hastalarına kıyasla CC112273 ve CC1084037 ortalama bağlanmamış AUC_{0-son} (dozdan 64 gün sonraya kadar ölçülen) düzeylerinde %99,64 ila %129,74 arasında artışa yol açmıştır. Hafif veya orta derecede kronik karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf A veya B) olan hastaların 7 günlük doz yükseltme rejimini tamamlamaları ve ardından gün aşırı 0,92 mg almaları önerilir (bkz. bölüm 4.2).

Ozanimodun farmakokinetiği, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir. Ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (Bkz. bölüm 4.3).

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Özel bir böbrek yetmezliği çalışmasında, tek bir 0,23 mg ozanimod oral dozunu takiben, ozanimod ve CC112273 için maruziyetler (EAA_{son}) normal böbrek fonksiyonu olan hastalar (n= 8) ile karşılaştırıldığında son evre böbrek hastalığı olan hastalarda (n= 8) sırasıyla yaklaşık %27 daha yüksek ve %23 daha düşük olmuştur. Bu çalışmaya dayanarak, böbrek yetmezliğinin ozanimod veya CC112273'ün farmakokinetiği üzerinde klinik olarak önemli bir etkisi olmamıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Farelerde (4 haftaya kadar), sıçanlarda (26 haftaya kadar) ve maymunlarda (39 haftaya kadar) tekrarlanan doz toksikoloji çalışmalarında, ZEPOSIA, lenfoid sistemini (lenfopeni, lenfoid atrofi ve azalmış antikör yanıtı) önemli ölçüde etkilemiş ve akciğer ağırlıklarını ve S1P1 reseptörlerinde birincil aktivitesi ile tutarlı olarak mononükleer alveolar infiltratların insidansını artırmıştır (Bkz. bölüm 5.1). Kronik toksisite çalışmalarında advers etki gözlenmeyen seviyelerde, orantısız ana aktif ve kalıcı insan metabolitleri CC112273 ve CC1084037'ye (Bkz. bölüm 5.2) ve hatta toplam insan aktif molekülüne (söz konusu metabolitlerle kombine ZEPOSIA) insanlarda maksimum 0,92 mg ZEPOSIA dozunda beklenenden daha düşük sistemik maruziyetler görülmüştür.

Genotoksisite ve karsinogenisite

ZEPOSIA ve ana aktif insan metabolitleri, *in vitro* ve *in vivo* koşullarda genotoksik potansiyel göstermemiştir.

ZEPOSIA, 6 aylık Tg.rasH2 fare biyoanalizinde ve iki yıllık sıçan biyoanalizinde karsinogenisite açısından değerlendirilmiştir. İki yıllık sıçan biyoanalizinde, herhangi bir ZEPOSIA dozunda tedaviyle ilişkili tümör olmamıştır. Bununla birlikte, test edilen en yüksek dozda metabolit maruziyeti, 0,92 mg ZEPOSIA şeklindeki maksimum klinik dozda CC112273 için insan maruziyetinin %62'si ve CC1084037 için insan maruziyetinin %18'i olmuştur.

6 aylık Tg.rasH2 fare çalışmasında, hemanjiyosarkomlar istatistiksel olarak anlamlı ve dozla ilişkili bir şekilde artmıştır. Düşük dozda (8 mg/kg/gün) hemanjiyosarkom insidansı orta ve yüksek doz seviyelerinde (25 mg/kg/gün ve 80 mg/kg/gün) erkeklerde ve hem erkek hem de kadınlarda eşzamanlı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır. Sıçanların ve insanların tersine, fare S1P1 reseptör agonizmi, plasental büyüme faktörü 2'nin (PLGF2) sürekli üretimine ve ardından kalıcı vasküler endotelial hücre mitozlarına neden olur ve potansiyel olarak S1P1 agonistleri ile türe özgü hemanjiyosarkomlara yol açar. Bu nedenle, farelerde S1P1 reseptör agonizmi ile ilgili hemanjiyosarkomlar türe özgü olabilir ve insanlarda bir risk öngörmez.

Tg.rasH2 fare çalışmasında herhangi bir dozda tedaviyle ilişkili başka herhangi bir tümör mevcut olmamıştır. Test edilen en düşük dozda, Tg.rasH2 farelerinde orantısız iki ana aktif insan metabolitine maruziyet, 0,92 mg ZEPOSIA olan maksimum klinik dozda insan maruziyetinin CC112273 için 2,95 kat ve CC1084037 için 1.4 kat üzerinde olmuştur.

Üreme toksisitesi

Maksimum insan dozu olan 0,92 mg ZEPOSIA dozunda toplam aktif moleküle (kombine ZEPOSIA ve CC112273 ve CC1084037 metabolitleri) sistemik maruziyetinin yaklaşık 150 katına kadar ZEPOSIAun erkek ve kadın doğurganlığı üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

Embriyofetal gelişim, ZEPOSIA ile maternal tedaviden olumsuz etkilenmiş, sistemik maruziyetlerin toplam aktif ilaca karşılaştırılmasına dayalı olarak düşük güvenlik marjı ile (sıçanlar) veya güvenlik marjı olmadan (tavşan) embriyofetalite ve teratojeniteyle sonuçlanmıştır (sıçanlarda jeneralize ödem/anasarca ve yanlış konumlu testisler, tavşanlarda yanlış konumlu kuyruk omurları ve büyük damarların malformasyonları). Sıçanlarda ve tavşanlarda vasküler bulgular, beklenen S1P1 farmakolojisi ile uyumludur.

Doğum öncesi ve sonrası gelişim, maksimum insan dozu olan 0,92 mg ZEPOSIA dozunda toplam aktif moleküle sistemik maruziyetin 5,6 katına kadar ZEPOSIA uygulamasından etkilenmemiştir. ZEPOSIA ve metabolitler, sıçan sütünde görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Mikrokristalin selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Koloidal susuz silika
Magnezyum stearat

Kapsül kabuğu

Jelatin (sığır kaynaklı)
Titanyum dioksit (E171)
Sarı demir oksit (E172)

Siyah demir oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)

Baskı mürekkebi
Şellak (E904)
Siyah demir oksit (E172)
Propilen glikol (E1520)
Konsantre amonyak çözeltisi (E527)
Potasyum hidroksit (E 525)
Dehidrate alkol*
İzopropil alkol*
Bütıl alkol*
Saf su*

*Baskı işlemi esnasında uzaklaştırılmaktadır

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Ambalajın niteliği ve içeriği

7 sert kapsül içeren (4 adet 0,23 mg, 3 adet 0,46 mg), polivinilklorür (PVC)/ poliklorotrifloroetilen (PCTFE)/ alüminyum folyo blisterlerde.
Her bir karton kutuda, 7 sert kapsül bulunmaktadır.

6.5. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi
Maslak/Sarıyer/İstanbul
Tel: (0212) 335 89 00
Faks: (0212) 286 2496
e-mail: ruhsat@bms.com

8. RUHSAT NUMARASI

2024/30

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.02.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ