Bristol Myers Squibb®

Zeposia® Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zeposia® 0,23 mg Hartkapseln
Zeposia® 0,46 mg Hartkapseln
Zeposia® 0,92 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Zeposia 0,23 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Ozanimodhydrochlorid entsprechend 0,23 mg Ozanimod.

Zeposia 0,46 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Ozanimodhydrochlorid entsprechend 0,46 mg Ozanimod.

Zeposia 0,92 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Ozanimodhydrochlorid entsprechend 0,92 mg Ozanimod.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Zeposia 0,23 mg Hartkapseln

Hellgraue, opake Hartkapsel, 14,3 mm, mit dem schwarzen Aufdruck „OZA“ auf dem Oberteil und „0.23 mg“ auf dem Unterteil

Zeposia 0,46 mg Hartkapseln

Hartkapsel mit hellgrauem, opakem Unterteil und orangefarbenem, opakem Oberteil, 14,3 mm, mit dem schwarzen Aufdruck „OZA“ auf dem Oberteil und „0.46 mg“ auf dem Unterteil.

Zeposia 0,92 mg Hartkapseln

Orangefarbene, opake Hartkapsel, 14,3 mm, mit dem schwarzen Aufdruck „OZA“ auf dem Oberteil und „0.92 mg“ auf dem Unterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Multiple Sklerose

Zeposia wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische oder bildgebende Befunde.

Colitis ulcerosa

Zeposia ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist unter der Aufsicht eines Arztes zu beginnen, der Erfahrung in der Behandlung von Multipler Sklerose (MS) oder Colitis ulcerosa (CU) besitzt.

Dosierung

Die nachstehende Tabelle 1 zeigt das Dosissteigerungsschema von Ozanimod zur Therapieeinleitung, das von Tag 1 bis Tag 7 anzuwenden ist. Nach der 7-tägigen Dosissteigerung beträgt die empfohlene Dosis 0,92 mg Ozanimod einmal täglich, beginnend mit Tag 8.

Tabelle 1: Dosissteigerungsschema

Tag 1 – 4	0,23 mg einmal täglich
Tag 5 – 7	0,46 mg einmal täglich
Ab Tag 8	0,92 mg einmal täglich

Wiederaufnahme der Therapie nach einer Behandlungsunterbrechung
Das gleiche Dosissteigerungsschema, wie es in Tabelle 1 gezeigt ist, wird empfohlen, wenn die Therapie unterbrochen wird für:
- 1 Tag oder mehrere Tage in den ersten 14 Tagen der Behandlung.
- mehr als 7 Tage in Folge zwischen Tag 15 und Tag 28 der Behandlung.
- mehr als 14 Tage in Folge nach Tag 28 der Behandlung.

Wenn die Behandlungsunterbrechung von kürzerer Dauer ist als die oben genannte, sollte die Behandlung mit der nächsten Dosis wie geplant fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Erwachsene über 55 Jahren und ältere Patienten
Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten > 55 Jahren mit RRMS und bei Patienten > 65 Jahren mit CU vor. Bei Patienten über 55 Jahren ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei MS-Patienten über 55 Jahren und CU-Patienten über 65 Jahren ist aufgrund der begrenzten Datenlage und einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen in dieser Population Vorsicht geboten, insbesondere bei Langzeitbehandlung (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit leichter oder mäßiger chronischer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse A oder B) wird empfohlen, das 7-tägige Dosissteigerungsschema zu absolvieren und anschließend 0,92 mg einmal jeden zweiten Tag einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Ozanimod wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung nicht untersucht. Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse C) dürfen daher nicht mit Ozanimod behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zeposia bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln können zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Immunschwäche, die systemische opportunistische Infektionen begünstigt (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten, die in den letzten 6 Monaten einen Myokardinfarkt (MI), instabile Angina pectoris, einen Schlaganfall, eine transitorische ischämische Attacke (TIA), eine dekompensierte Herzinsuffizienz mit erforderlicher stationärer Behandlung oder eine Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III/IV hatten
- Patienten mit anamnestisch bekanntem oder aktuell vorliegendem atrioventrikulärem (AV) Block 2. Grades, Typ II, oder AV-Block 3. Grades oder Sick-Sinus-Syndrom, es sei denn, der Patient trägt einen funktionierenden Herzschrittmacher
- Schwere aktive Infektionen, aktive chronische Infektionen wie Hepatitis und Tuberkulose (siehe Abschnitt 4.4)
- Aktive maligne Erkrankungen
- Schwere Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse C)
- Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bradyarrhythmie

Einleitung der Ozanimod-Therapie
Vor Einleitung der Ozanimod-Therapie ist bei allen Patienten ein Elektrokardiogramm (EKG) durchzuführen, um etwaige Vorerkrankungen des Herzens festzustellen. Bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen wird eine Überwachung der Erstgabe empfohlen (siehe unten).

Der Therapiebeginn mit Ozanimod kann zu einer vorübergehenden Abnahme der Herzfrequenz (HF) führen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1); daher ist das initiale Dosissteigerungsschema zum Erreichen der Erhaltungsdosis (0,92 mg) an Tag 8 zu befolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Nach Gabe der Anfangsdosis von Ozanimod 0,23 mg setzte in Stunde 4 die HF-Abnahme ein. Die größte mittlere Abnahme war in Stunde 5 erreicht und in Stunde 6 kehrte die HF wieder in den Bereich des Ausgangswertes zurück. Bei fortgesetzter Dosissteigerung traten keine klinisch relevanten HF-Abnahmen auf. Es wurden keine Herzfrequenzen unter 40 Schlägen pro Minute beobachtet. Falls erforderlich, kann die durch Ozanimod induzierte Abnahme der HF mithilfe parenteraler Atropin- oder Isoprenalin-Gaben rückgängig gemacht werden.
Die Einleitung einer Ozanimod-Therapie bei Patienten, die Betablocker oder Calciumkanalblocker (wie z. B. Diltiazem und Verapamil) erhalten, hat wegen der Möglichkeit für additive Effekte bezüglich der HF-Abnahme mit Vorsicht zu erfolgen. Bei Patienten, die Ozanimod in stabiler Dosierung erhalten, kann eine Behandlung mit Betablockern und Calciumkanalblocker begonnen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Ozanimod bei Patienten, die einen Betablocker in Kombination mit einem Calciumkanalblocker erhalten, wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung nach Erstgabe bei Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen des Herzens
Aufgrund des Risikos für eine vorübergehende HF-Abnahme bei Therapiebeginn mit Ozanimod wird bei Patienten mit einer Ruhe-HF von < 55 Schläge pro Minute, AV-Block 2. Grades [Mobitz Typ I] oder einer Vorgeschichte mit Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz nach der Erstgabe eine 6-stündige Überwachung auf Anzeichen und Symptome einer symptomatischen Bradykardie empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

Die Patienten sollten mittels stündlicher Puls- und Blutdruckmessungen während dieses 6-Stunden-Zeitraums überwacht werden. Die Durchführung eines EKG vor und nach Ablauf dieses 6-Stunden-Zeitraums wird empfohlen.
Eine weitergehende Überwachung wird bei Patienten mit den folgenden Symptomen 6 Stunden nach Gabe der Dosis empfohlen:
- Herzfrequenz unter 45 Schlägen pro Minute;
- Herzfrequenz auf dem niedrigsten Wert nach Gabe der Dosis, was darauf hindeutet, dass die maximale HF-Abnahme möglicherweise noch nicht eingetreten ist;
- Anzeichen für einen neu aufgetretenen AV-Block 2. Grades oder ein höhergradiger AV-Block im EKG 6 Stunden nach der Dosis;
- QTc-Intervall ≥ 500 ms.

In diesen Fällen ist eine angemessene Behandlung einzuleiten und die Beobachtung fortzusetzen, bis die Symptome/Auffälligkeiten abgeklungen sind. Wenn eine ärztliche Behandlung erforderlich ist, sollte die Überwachung über Nacht fortgesetzt und nach der zweiten Gabe von Ozanimod ein 6-stündiger Überwachungszeitraum wiederholt werden.

Bei folgenden Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit Ozanimod kardiologischer Rat eingeholt werden, um zu entscheiden, ob Ozanimod sicher eingeleitet werden kann, und um die optimale Überwachungsstrategie festzulegen:
- Vorgeschichte mit Herzstillstand, zerebrovaskulärer Erkrankung, nicht eingestellter Hypertonie oder schwerer unbehandelter Schlafapnoe, Vorgeschichte mit rezidivierender Synkope oder symptomatischer Bradykardie;
- Vorbestehende signifikante Verlängerung des QT-Intervalls (QTc größer als 500 ms) oder andere Risiken für eine QT-Verlängerung und Behandlung mit anderen Arzneimitteln außer Betablockern und Calciumkanalblocker, die zu einer Verstärkung der Bradykardie beitragen könnten;
- Behandlung mit Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol), die bei Patienten mit Bradykardie mit dem Auftreten von Torsades de Pointes assoziiert waren, wurden nicht mit Ozanimod untersucht.

Leberschädigung

Bei mit Ozanimod behandelten Patienten wurde über Erhöhungen der Aminotransferasen, der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) und des Bilirubins berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Markteinführung wurde bei mit Ozanimod behandelten Patienten von einer klinisch signifikanten Leberschädigung berichtet. Anzeichen einer Leberschädigung, einschließlich erhöhter Leberenzymwerte im Serum und erhöhtem Gesamtbilirubin, traten bereits zehn Tage nach der ersten Dosis auf. Eine schwere Leberschädigung kann zur Notwendigkeit einer Lebertransplantation führen (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Beginn der Ozanimod-Therapie sollten aktuelle (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate) Transaminasen- und Bilirubinwerte verfügbar sein. Bei Abwesenheit klinischer Symptome sind die Lebertransaminasen- und Bilirubinwerte in den Monaten 1, 3, 6, 9 und 12 der Therapie und danach regelmäßig zu überprüfen. Bei einem Anstieg der Lebertransaminasen auf mehr als das 5-Fache des oberen Normalwerts (ULN, *Upper Limit of Normal*) ist eine häufigere Überwachung, einschließlich Serumbilirubin und alkalischer Phosphatase (ALP), durchzuführen. Falls Lebertransaminasen-Werte von mehr als dem 5-Fachen des oberen Normalwerts oder zumindest dem 3-Fachen des oberen Normalwerts mit gleichzeitigem Anstieg des Serumbilirubins auf über das 2-Fache des oberen Normalwerts bestätigt werden, ist die Behandlung mit Ozanimod zu unterbrechen und erst bei Normalisierung (einschließlich der Feststellung einer anderen Ursache für die Leberfunktionsstörung) der Lebertransaminasen-Werte wieder aufzunehmen.

Bei Patienten mit Symptomen einer Leberfunktionsstörung, wie z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Ermüdung, Appetitlosigkeit oder Gelbsucht und/oder dunkel verfärbter Urin, ist eine Kontrolle der Leberenzyme durchzuführen. Wenn sich eine signifikante Schädigung der Leber bestätigt, ist Ozanimod abzusetzen. Die Wiederaufnahme der Therapie hängt davon ab, ob eine andere Ursache der Leberschädigung festgestellt wird und welcher Nutzen für den Patienten von der Wiederaufnahme der Therapie im Verhältnis zu dem Risiko für ein Wiederauftreten von Leberfunktionsstörungen erwartet wird.
Patienten mit Vorerkrankungen der Leber haben während der Einnahme von Ozanimod unter Umständen ein erhöhtes Risiko für Leberenzymanstiege (siehe Abschnitt 4.2).

Ozanimod wurde nicht bei Patienten mit schweren Vorerkrankungen der Leber (Child-Pugh-Klasse C) untersucht und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Immunsuppressive Wirkungen

Ozanimod hat eine immunsuppressive Wirkung, die bei Patienten ein Infektionsrisiko begünstigt, auch für opportunistische Infektionen, und das Risiko für das Auftreten maligner Erkrankungen, auch der Haut, erhöhen kann. Die Ärzte sollten die Patienten sorgfältig überwachen, insbesondere diejenigen mit Begleiterkrankungen oder bekannten Risikofaktoren wie eine frühere immunsuppressive Therapie. Wenn ein solches Risiko vermutet wird, sollte der behandelnde Arzt im jeweiligen Einzelfall darüber entscheiden, ob die Behandlung abzusetzen ist (siehe Abschnitt 4.3).

Infektionen

Ozanimod verursacht eine durchschnittliche Reduktion der Lymphozytenzahl im peripheren Blut bis auf ca. 45 % des Ausgangswerts, die auf eine reversible Retention von Lymphozyten in lymphoiden Geweben zurückzuführen ist. Ozanimod kann deshalb die Infektionsanfälligkeit erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Therapiebeginn mit Ozanimod sollte ein aktuelles (d. h. innerhalb von 6 Monaten oder nach dem Absetzen der vorherigen MS- oder CU-Therapie angefertigtes) großes Blutbild einschließlich der Lymphozytenzahl erstellt werden.

Regelmäßige Kontrollen des großen Blutbildes werden auch während der Therapie empfohlen. Bei einer bestätigten absoluten Lymphozytenzahl < $0{,}2 \times 10^9$/l sollte die Ozanimod-Behandlung unterbrochen werden, bis sich der Wert auf > $0{,}5 \times 10^9$/l erholt hat und eine Wiederaufnahme der Ozanimod-Therapie in Erwägung gezogen werden kann.

Bei Patienten mit einer aktiven Infektion sollte der Behandlungsbeginn mit Ozanimod aufgeschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Die Patienten sind dazu anzuhalten, ihrem Arzt umgehend alle Infektionssymptome zu melden. Bei Patienten mit Infektionssymptomen während der Therapie sind effektive diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden. Wenn ein Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt, ist eine Unterbrechung der Ozanimod-Therapie zu erwägen.

Da die Elimination von Ozanimod nach dem Absetzen bis zu 3 Monate dauern kann, sollte die Überwachung auf Infektionen während dieses Zeitraums fortgesetzt werden.

Vor- und Begleitbehandlung mit antineoplastischen, nicht-kortikosteroidhaltigen immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Therapien

In klinischen Studien zu MS und CU durften Patienten, die Ozanimod erhielten, keine antineoplastischen und keine nicht-kortikosteroidhaltigen immunsuppressiven (z. B. Azathioprin und 6-Mercaptopurin bei CU) oder immunmodulierenden Therapien zur Behandlung von MS und CU erhalten. Die gleichzeitige Anwendung von Ozanimod mit einer dieser Therapien würde das Risiko einer Immunsuppression vermutlich erhöhen und sollte vermieden werden.

In klinischen Studien zu CU war die gleichzeitige Behandlung mit Kortikosteroiden erlaubt und schien keine Auswirkung auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Ozanimod zu haben, Langzeitdaten zur gleichzeitigen Behandlung von Ozanimod und Kortikosteroiden sind jedoch noch begrenzt. Bei der Umstellung von immunsuppressiven Arzneimitteln auf Ozanimod sind die Halbwertszeit und der Wirkmechanismus zu berücksichtigen, um additive Immunwirkungen zu vermeiden und gleichzeitig das Risiko einer Reaktivierung der Erkrankung zu minimieren. Die Behandlung mit Ozanimod kann in der Regel sofort nach dem Absetzen von Inter-

feron (IFN) oder Glatirameracetat begonnen werden.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Die PML ist eine opportunistische Virusinfektion des Gehirns, die durch das John-Cunningham-Virus (JCV) hervorgerufen wird und meist bei immungeschwächten Patienten auftritt. Sie kann zum Tod oder zu schwerer Behinderung führen. PML wurde bei Patienten berichtet, die mit Ozanimod behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Durch JCV-Infektion bedingte PML-Fälle waren mit einigen Risikofaktoren (wie z. B. Mehrfachtherapie mit Immunsuppressiva, Patienten mit stark geschwächtem Immunsystem) assoziiert. Die typischen mit PML assoziierten Symptome sind vielfältig, entwickeln sich über Tage bis Wochen und umfassen eine fortschreitende Schwäche einer Körperhälfte oder eine Schwerfälligkeit der Gliedmaßen, Sehstörungen sowie Veränderungen im Denken, des Gedächtnisses und der Orientierung, die zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen führen.

Die Ärzte sollten auf klinische Symptome oder MRT-Befunde achten, die auf eine PML hindeuten können. Entsprechende MRT-Befunde können bereits vor dem Auftreten klinischer Anzeichen oder Symptome vorliegen. Bei Verdacht auf PML sollte die Behandlung mit Ozanimod ausgesetzt werden, bis eine PML ausgeschlossen wurde. Bestätigt sich der Verdacht, ist die Behandlung mit Ozanimod abzubrechen.

Bei MS-Patienten, die mit S1P-Rezeptor-Modulatoren behandelt wurden und die eine PML entwickelten und daraufhin die Behandlung abbrachen, wurde über ein inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) berichtet. IRIS äußert sich durch eine teils rasche klinische Verschlechterung des Zustands des Patienten, die zu schweren neurologischen Komplikationen oder zum Tod führen kann und häufig mit charakteristischen Veränderungen im MRT einhergeht. Die Zeit bis zum Auftreten eines IRIS bei Patienten mit PML betrug in der Regel Wochen bis Monate nach Absetzen des S1P-Rezeptor-Modulators. Die Entwicklung eines IRIS sollte überwacht und eine damit verbundene Entzündung angemessen behandelt werden.

Impfungen

Über die Wirksamkeit und Sicherheit von Impfungen bei Patienten, die Ozanimod einnehmen, liegen keine klinischen Daten vor. Eine Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen ist während der Ozanimod-Therapie und für 3 Monate danach zu vermeiden.

Wenn Impfungen mit attenuierten Lebendimpfstoffen erforderlich sind, müssen die Impfungen mindestens 1 Monat vor Einleitung der Ozanimod-Therapie erfolgen. Bei Patienten ohne dokumentierte Immunität gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) wird empfohlen, die Impfung gegen VZV vor der Einleitung der Ozanimod-Therapie durchzuführen.

Kutane Neoplasien

Die Hälfte der in den kontrollierten Phase-III-Studien zu MS mit Ozanimod berichteten Neoplasien bestand aus nicht-melanozytären Hautmalignomen, wobei das Basalzellkarzinom die häufigste Hautneoplasie darstellte und mit ähnlichen Inzidenzraten in der kombinierten Ozanimod-Gruppe (0,2 %, 3 Patienten) und in der IFN β-1a-Gruppe (0,1 %, 1 Patient) berichtet wurde.

Bei den in kontrollierten klinischen Studien zu CU mit Ozanimod behandelten Patienten wurden in der Induktionsphase bei einem Patienten (0,2 %) ein Plattenepithelkarzinom der Haut und in der Erhaltungsphase bei einem Patienten (0,4 %) ein Basalzellkarzinom beobachtet. Bei Patienten, die Placebo erhielten, wurden keine Fälle berichtet.

Patienten, die mit Ozanimod behandelt werden, sollten davor gewarnt werden, sich ohne Schutz dem Sonnenlicht auszusetzen, da ein potenzielles Risiko für bösartige Hautwucherungen besteht. Diese Patienten dürfen keine gleichzeitige Phototherapie mit UV-B-Strahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.

Makulaödem

Bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren oder Begleiterkrankungen wurde unter Ozanimod ein Makulaödem mit oder ohne visuellen Symptomen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis, Diabetes mellitus oder einer zugrundeliegenden/gleichzeitig bestehenden Retinaerkrankung besteht ein erhöhtes Risiko für Makulaödeme (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, Patienten mit Diabetes mellitus, Uveitis oder anamnestisch bekannter Retinaerkrankung einer augenärztlichen Untersuchung zu unterziehen, bevor die Behandlung mit Ozanimod begonnen wird, und während der Behandlung Kontrolluntersuchungen durchzuführen.

Patienten, die sich mit den visuellen Symptomen eines Makulaödems vorstellen, müssen untersucht werden, und wenn sich der Verdacht bestätigt, ist die Behandlung mit Ozanimod abzusetzen. Bei der Entscheidung ob die Behandlung mit Ozanimod nach dem Abklingen der Symptome wiederaufgenommen werden soll, muss der potenzielle Nutzen gegen die Risiken für den einzelnen Patienten abgewogen werden.

Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)

Das PRES ist ein Syndrom, das durch plötzliches Auftreten von starkem Kopfschmerz, Verwirrtheit, Krampfanfällen und Sehverlust gekennzeichnet ist. Die Symptome eines PRES sind normalerweise reversibel, können sich aber auch zu einem ischämischen Schlaganfall oder einer Hirnblutung entwickeln. In kontrollierten klinischen MS-Studien mit Ozanimod wurde über einen Fall von PRES bei einem Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom berichtet. Bei Verdacht auf ein PRES ist die Behandlung mit Ozanimod abzusetzen.

Auswirkungen auf den Blutdruck

In kontrollierten klinischen Studien zu MS und CU wurde Hypertonie häufiger bei Patienten berichtet, die mit Ozanimod behandelt wurden, als bei Patienten, die mit IFN β-1a intramuskulär (i. m.) (MS) oder Placebo (CU) behandelt wurden, und bei Patienten, die gleichzeitig Ozanimod und SSRI oder SNRI erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Der Blutdruck sollte während der Ozanimod-Therapie regelmäßig kontrolliert werden.

Auswirkungen auf die Atemwege

Bei Patienten mit schwerer Atemwegserkrankung, Lungenfibrose oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung sollte Ozanimod nur mit Vorsicht angewendet werden.

Begleitmedikation

Die gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) oder CYP2C8-Induktoren (Rifampicin) mit Ozanimod wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund des Risikos für den Fötus ist Ozanimod während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert. Vor Beginn der Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter über dieses Risiko für den Fötus informiert werden, einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen und während der Behandlung sowie für 3 Monate nach Absetzen von Ozanimod eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6 sowie die Hinweise in der Checkliste für die Angehörigen der Gesundheitsberufe).

Rückkehr der MS-Krankheitsaktivität nach Absetzen von Ozanimod

Nach Absetzen eines anderen S1P-Rezeptormodulators wurde in seltenen Fällen über eine schwerwiegende Verschlechterung der MS, einschließlich Rebound, berichtet. In der Ozanimod-Langzeitverlängerungsstudie wurden nach dem dauerhaften Absetzen von Ozanimod bei 3,3 % der Patienten klinische Schübe berichtet, keiner davon mit einer schwerwiegenden Verschlechterung der Erkrankung oder einer schwerwiegenden Zunahme der Behinderung. Die Patienten sollten auf eine Rückkehr von Krankheitsaktivität nach dem Absetzen von Ozanimod beobachtet werden, und bei Bedarf sollte eine geeignete Behandlung eingesetzt werden.

Nach dem Absetzen von Ozanimod bei PML wird empfohlen, die Patienten auf die Entwicklung eines inflammatorischen Immunrekonstitutionssyndroms (PML-IRIS) zu überwachen (siehe „Progressive multifokale Leukoenzephalopathie“ oben).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kaliumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antineoplastische, immunmodulatorische oder nicht-kortikosteroidhaltige immunsuppressive Therapien

Antineoplastische, immunmodulatorische oder nicht-kortikosteroidhaltige immunsuppressive Therapien dürfen wegen des Risikos für additive Wirkungen auf das Immunsystem nicht gemeinsam angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Impfung

Eine Impfung während der Behandlung mit Ozanimod sowie bis zu 3 Monate danach kann weniger wirksam sein. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen kann ein Infektionsrisiko bergen und sollte daher während der Behandlung mit Ozanimod und für bis zu 3 Monate danach vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Hemmern) auf Ozanimod

Das Potenzial für klinische Wechselwirkungen mit MAO-Hemmern wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung mit Monoaminoxidase-B (MAO-B)-Hemmern kann jedoch die Bioverfügbarkeit (AUC) der aktiven Hauptmetaboliten verringern und zu einem schwächeren klinischen Ansprechen führen. Die gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern (z. B. Selegilin, Phenelzin) mit Ozanimod wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von CYP2C8-Induktoren auf Ozanimod

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin (einem starken CYP3A- und P-gp-Induktor und einem moderaten Induktor von CYP2C8) in einer Dosis von 600 mg einmal täglich im Steady-State und einer Einzeldosis von Ozanimod von 0,92 mg verringerte die Bioverfügbarkeit (AUC) der aktiven Hauptmetaboliten um etwa 60 % mittels Induktion von CYP2C8, die zu einem schwächeren klinischen Ansprechen führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von CYP2C8-Induktoren (z. B. Rifampicin) mit Ozanimod wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen von Ozanimod auf Arzneimittel, welche die Herzfrequenz oder die atrioventrikuläre Erregungsleitung verlangsamen (z. B. Betablocker oder Calciumkanalblocker)

Bei gesunden Probanden führte eine Einzeldosis von 0,23 mg Ozanimod mit lang wirksamem Propranolol in einer Dosis von 80 mg einmal täglich oder Diltiazem 240 mg einmal täglich im Steady-State zu keinen zusätzlichen klinisch bedeutsamen Veränderungen der HF und des PR-Intervalls im Vergleich zu Propranolol oder Diltiazem allein. Die Einleitung einer Ozanimod-Therapie bei Patienten, die Betablocker oder Calciumkanalblocker erhalten, hat mit Vorsicht zu erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die mit anderen bradykarden Arzneimitteln und mit Antiarrhythmika (die bei Patienten mit Bradykardie mit Fällen von Torsades de Pointes in Verbindung gebracht wurden) behandelt wurden, wurde Ozanimod nicht untersucht.

Wirkung von CYP2C8-Inhibitoren auf Ozanimod

Die gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil (einem starken CYP2C8-Inhibitor) in einer Dosis von 600 mg zweimal täglich im Steady-State und einer Einzeldosis von Ozanimod 0,46 mg erhöhte die Bioverfügbarkeit (AUC) der aktiven Hauptmetaboliten um ungefähr 47 % bis 69 %. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Ozanimod mit starken CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil, Clopidogrel) ist Vorsicht geboten.

Wirkung von Inhibitoren des Brustkrebsresistenzproteins (BCRP) auf Ozanimod

Die gleichzeitige Gabe von Ozanimod und Ciclosporin, einem starken BCRP-Inhibitor, hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit (AUC) von Ozanimod und seine aktiven Hauptmetaboliten (CC112273 und CC1084037).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Zeposia ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3). Daher muss vor Beginn der Behandlung bei Frauen im gebärfähigen Alter ein bestätigter negativer Schwangerschaftstest vorliegen und ein Test in geeigneten Abständen wiederholt werden. Im Rahmen einer Beratung sollte über das Risiko für den Fötus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ozanimod sowie für 3 Monate nach dem Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Maßnahmen sind auch in der Checkliste für Ärzte aufgeführt. Diese Maßnahmen sind bei weiblichen Patienten vor der Verordnung von Ozanimod und auch während der Behandlung durchzuführen.

Beim Abbruch der Ozanimod-Therapie zur Planung einer Schwangerschaft sollte die mögliche Rückkehr der Krankheitsaktivität berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ozanimod bei Schwangeren vor.
Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich Verlust des Fötus und Anomalien, insbesondere Fehlbildungen der Blutgefäße, generalisierte Ödeme (Anasarka) und Fehlstellungen der Hoden und Wirbel (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass Sphingosin-1-Phosphat an der Gefäßbildung während der Embryogenese beteiligt ist (siehe Abschnitt 5.3).

Zeposia ist daher während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Zeposia sollte 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine Frau während der Behandlung schwanger wird, muss die Behandlung mit Zeposia abgebrochen werden. Es ist eine medizinische Beratung hinsichtlich des Risikos für schädliche Wirkungen auf den Fetus durch die Behandlung durchzuführen und es sollten Ultraschalluntersuchungen gemacht werden.

Stillzeit

Ozanimod/Metaboliten werden während der Laktation bei behandelten Tieren in die Milch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Ozanimod/Metaboliten bei gestillten Säuglingen sollen Frauen, die mit Ozanimod behandelt werden, nicht stillen.

Fertilität

Es liegen keine Fertilitätsdaten für den Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zeposia hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Nasopharyngitis (12,3 %), erhöhte Alaninaminotransferase (ALT) (5 %) sowie erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (GGT) (5,4 %). Der Therapiebeginn mit Ozanimod kann zu vorübergehender Bradykardie führen, die normalerweise bis zum Ende der ersten Woche abklingt. Andere schwerwiegende Nebenwirkungen sind schwerwiegende opportunistische Infektionen (PML wurde bei mit Ozanimod behandelten Patienten berichtet), Makulaödem (siehe Abschnitt 4.4), Hypertonie und seltene Fälle einer klinisch signifikanten Leberschädigung (siehe Abschnitt 4.4).

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zum Behandlungsabbruch in den MS-Studien führten, hingen mit erhöhten Leberenzymen zusammen (1,1 %). Erhöhte Leberenzyme führten in den kontrollierten klinischen CU-Studien bei 0,4 % der Patienten zum Behandlungsabbruch.
Das allgemeine Sicherheitsprofil war bei Patienten mit MS und CU vergleichbar.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die bei mit Ozanimod behandelten Patienten beobachteten Nebenwirkungen aus klinischen MS- und CU-Studien, sowie aus der Erfahrung nach Markteinführung, einschließlich Spontanberichten, sind nachfolgend nach Systemorganklassen und Häufigkeit für alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgeführt. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind in jeder Systemorganklasse und Häufigkeitsgruppe nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.
Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 5

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Nasopharyngitis
	Häufig	Pharyngitis
		Virusinfektion der Atemwege*****
		Harnwegsinfektion*,*****
		Herpes zoster*****
		Herpes simplex*****
	Selten	Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie (PML)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Lymphopenie*****
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit (einschließlich Ausschlag und Urtikaria*)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Makulaödem**
Herzerkrankungen	Häufig	Bradykardie*,*****
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie*†,*****
		Orthostasesyndrom
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Alaninaminotransferase erhöht*****
		Gamma-Glutamyltransferase erhöht*****
		Bilirubin im Blut erhöht*****
	Selten	Leberschädigung****
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Peripheres Ödem
Untersuchungen	Häufig	Lungenfunktion anomal***,*****

* Mindestens eine dieser Nebenwirkungen wurde als schwerwiegend eingestuft.
† Umfasst Hypertonie, essentielle Hypertonie und erhöhten Blutdruck (siehe Abschnitt 4.4).
** Bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
*** einschließlich Lungenfunktion erniedrigt, Spirometrie anomal, forcierter Vitalkapazität erniedrigt, Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität erniedrigt, forciertes Exspirationsvolumen erniedrigt.
**** Nebenwirkungen aus Berichten nach der Markteinführung
***** siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anstieg der Leberenzyme
In klinischen Studien zu MS traten bei 1,6 % der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten und bei 1,3 % der Patienten mit intramuskulär appliziertem IFN ß-1a Anstiege der ALT auf das 5-Fache des oberen Normalwerts (ULN) oder höher auf. Anstiege auf das 3-Fache des ULN oder höher traten bei 5,5 % der Patienten unter Ozanimod und bei 3,1 % der Patienten unter IFN β-1a i. m. auf. Der mediane Zeitraum bis zu einem Anstieg auf das 3-Fache des ULN betrug 6 Monate. Die meisten Patienten (79 %) setzten die Behandlung mit Ozanimod fort, wobei die Werte innerhalb von etwa 2 – 4 Wochen auf < 3-Fache des ULN zurückkehrten. Ozanimod wurde abgesetzt, wenn ein bestätigter Anstieg auf mehr als das 5-Fache des ULN auftrat. Die Abbruchrate aufgrund von Leberenzymanstiegen allgemein betrug 1,1 % bei den MS-Patienten unter Ozanimod 0,92 mg und 0,8 % bei den Patienten unter IFN ß-1a i. m.

In klinischen Studien zu CU traten während der Induktionsphase ALT-Erhöhungen auf das 5-Fache des ULN oder mehr bei 0,9 % der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten und bei 0,5 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. In der Erhaltungsphase traten ALT-Erhöhungen auf das 5-Fache des ULN oder mehr bei 0,9 % bzw. keinem Patienten auf.
In der Induktionsphase traten bei 2,6 % der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten CU-Patienten und bei 0,5 % der mit Placebo behandelten Patienten ALT-Erhöhungen auf das 3-Fache des ULN oder mehr auf. In der Erhaltungsphase traten Erhöhungen auf das 3-Fache des ULN bei 2,3 % bzw. bei keinem Patienten auf. In kontrollierten und unkontrollierten klinischen Studien zu CU setzte die Mehrheit (96 %) der Patienten mit einem ALT-Wert von mehr als dem 3-Fachen des ULN die Behandlung mit Ozanimod fort, wobei die Werte innerhalb von etwa 2 bis 4 Wochen auf weniger als das 3-Fache des ULN zurückgingen.

Insgesamt kam es in den kontrollierten klinischen CU-Studien bei 0,4 % der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten zum Behandlungsabbruch aufgrund von erhöhten Leberenzymwerten und zu keinem Behandlungsabbruch bei Patienten, die Placebo erhielten.

Nach der Markteinführung wurde über schwere Leberschädigungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Bradyarrhythmie
Nach der Anfangsdosis von Ozanimod 0,23 mg trat die größte mittlere Abnahme der HF im Sitzen/Liegen gegenüber dem Ausgangswert nach 5 Stunden an Tag 1 auf (Abnahme von 1,2 Schlägen pro Minute in klinischen Studien zu MS und 0,7 Schlägen pro Minute in klinischen Studien zu CU), wobei nach 6 Stunden fast wieder der Ausgangswert erreicht war. Bei fortgesetzter Dosissteigerung kam es zu keiner klinisch relevanten Abnahme der HF.

In klinischen Studien zu MS wurde bei 0,5 % der mit Ozanimod behandelten Patienten eine Bradykardie berichtet, verglichen mit 0 % der mit IFN β-1a i. m. behandelten Patienten am Tag des Behandlungsbeginns (Tag 1). Nach Tag 1 betrug die Inzidenz von Bradykardie 0,8 % unter Ozanimod verglichen mit 0,7 % unter IFN β-1a i. m. (siehe Abschnitt 5.1). Patienten, die eine Bradykardie hatten, waren im Allgemeinen asymptomatisch. Es wurden keine Herzfrequenzen unter 40 Schlägen pro Minute beobachtet.

In klinischen Studien zu MS wurde bei 0,6 % (5/882) der mit Ozanimod behandelten Patienten ein atrioventrikulärer Block 1. Grades berichtet, verglichen mit 0,2 % (2/885) der mit IFN β-1a i. m. behandelten Patienten. Von den unter Ozanimod berichteten Fällen wurden 0,2 % an Tag 1 berichtet und 0,3 % nach Tag 1.

In klinischen Studien zu CU wurde während der Induktionsphase eine Bradykardie am Tag des Behandlungsbeginns (Tag 1) bei 0,2 % der mit Ozanimod behandelten Patienten und bei keinem der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Nach Tag 1 wurde eine Bradykardie bei 0,2 % der mit Ozanimod behandelten Patienten berichtet. Während der Erhaltungsphase wurde keine Bradykardie berichtet.

Erhöhter Blutdruck
In klinischen Studien zu MS wiesen mit Ozanimod behandelte Patienten einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen Drucks um etwa 1 – 2 mmHg über dem unter IFN β-1a i. m. und einen Anstieg des diastolischen Drucks um etwa 1 mmHg über dem unter IFN β-1a i. m. gemessenen Druck auf. Der Anstieg des systolischen Drucks wurde erstmals etwa 3 Monate nach Behandlungsbeginn festgestellt und blieb während der gesamten Behandlung stabil. Bluthochdruck-bezogene Ereignisse (Hypertonie, essentielle Hypertonie und Blutdruck erhöht) wurden bei 4,5 % der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten und bei 2,3 % der mit IFN β-1a i. m. behandelten Patienten als Nebenwirkung gemeldet.

In den klinischen Studien zu CU wiesen mit Ozanimod behandelte Patienten während der Induktionsphase einen durchschnittlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks um 1,4 mm Hg gegenüber Placebo (3,7 vs. 2,3 mm Hg) und des diastolischen Blutdrucks um 1,7 mm Hg gegenüber Placebo (2,3 vs. 0,6 mm Hg) auf. Während der Erhaltungsphase wiesen mit Ozanimod behandelte Patienten einen durschnittlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks um 3,6 mm Hg gegenüber Placebo (5,1 vs. 1,5 mm Hg) und des diastolischen Blut-

drucks um 1,4 mm Hg gegenüber Placebo (2,2 vs. 0,8 mm Hg) auf.

Eine Hypertonie wurde in der Induktionsphase als Nebenwirkung bei 1,2 % der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten und bei keinem der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der Erhaltungsphase wurde eine Hypertonie bei 2,2 % der Patienten in jedem Behandlungsarm berichtet. Eine hypertensive Krise wurde bei zwei Patienten unter Ozanimod, die sich ohne Behandlungsunterbrechung erholten, sowie bei einem Patienten unter Placebo berichtet.

Abnahme der Lymphozytenzahl im Blut
In klinischen Studien zu MS hatten 3,3 % der Patienten und in kontrollierten klinischen Studien zu CU 3 % der Patienten Lymphozytenzahlen unter 0,2 × 10^9/l, wobei sich diese Werte bei fortgesetzter Behandlung mit Ozanimod generell auf über 0,2 × 10^9/l erholten.

Infektionen
In klinischen Studien zu MS war die Gesamtinfektionsrate (35 %) unter Ozanimod 0,92 mg mit der unter IFN β-1a i. m. vergleichbar. Die Gesamtrate schwerwiegender Infektionen in den klinischen Studien zu MS war bei Ozanimod (1 %) und IFN β-1a i. m. (0,8 %) vergleichbar.

In klinischen Studien zu CU waren während der Induktionsphase die Gesamtrate der Infektionen und die Rate der schwerwiegenden Infektionen bei mit Ozanimod oder Placebo behandelten Patienten ähnlich (jeweils 9,9 % vs. 10,7 % und 0,8 % vs. 0,4 %). Während der Erhaltungsphase war die Gesamtrate der Infektionen bei den mit Ozanimod behandelten Patienten höher als bei den mit Placebo behandelten Patienten (23 % vs. 12 %) und die Rate an schwerwiegenden Infektionen war vergleichbar (0,9 % vs. 1,8 %).

Ozanimod erhöhte das Risiko für Herpesinfektionen, Infektionen der oberen Atemwege und Harnwegsinfektionen.

Herpesinfektionen
In klinischen Studien zu MS wurde bei 0,6 % der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten sowie bei 0,2 % der Patienten unter IFN ß-1a i. m. Herpes zoster als Nebenwirkung gemeldet.

In klinischen Studien zu CU wurde in der Induktionsphase bei 0,4 % der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten und bei keinem der mit Placebo behandelten Patienten Herpes zoster beobachtet. In der Erhaltungsphase wurde Herpes zoster bei 2,2 % der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten und bei 0,4 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Kein Fall war schwerwiegend oder disseminiert.

Atemwege
Bei der Behandlung mit Ozanimod wurden geringfügige dosisabhängige Verringerungen des forcierten Exspirationsvolumens in 1 Sekunde (FEV1) und der forcierten Vitalkapazität (FVC) beobachtet. In den Monaten 3 und 12 der Behandlung in den klinischen Studien zu MS betrugen die medianen Veränderungen der FEV1 (FVC) in der Ozanimod-1-mg-Gruppe gegenüber dem Ausgangswert –0,07 l bzw. –0,1 l (–0,05 l bzw. –0,065 l) mit geringeren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in der IFN-β-1a-Gruppe (FEV1: –0,01 l und –0,04 l, FVC: 0,00 l und –0,02 l).

Ähnlich wie in den klinischen Studien zu MS wurden in den klinischen Studien zu CU in der Induktionsphase geringfügige mittlere Verringerungen bei den Lungenfunktionstests (FEV1 und FVC) bei der Behandlung mit Ozanimod im Vergleich zu Placebo beobachtet. Bei einer längerfristigen Behandlung mit Ozanimod in der Erhaltungsphase kam es zu keinen weiteren Verringerungen, und diese geringfügigen Veränderungen bei den Lungenfunktionstests waren bei Patienten, die wieder auf Placebo randomisiert wurden, reversibel.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Patienten mit einer Überdosierung von Ozanimod sind auf Anzeichen und Symptome von Bradykardie zu überwachen, wobei dies auch eine Überwachung über Nacht einschließen kann. Regelmäßige Messungen der HF und des Blutdrucks sind erforderlich und es sollten EKGs durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Der durch Ozanimod induzierte HF-Abfall kann durch parenterale Gabe von Atropin oder Isoprenalin rückgängig gemacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Sphingosin-1-phosphat (S1P)-Rezeptor-Modulatoren, ATC-Code: L04AE02

Wirkmechanismus

Ozanimod ist ein hochwirksamer Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptormodulator, der mit hoher Affinität an die Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren 1 und 5 bindet. Ozanimod hat minimale oder keine Wirkung auf $S1P_2$, $S1P_3$ und $S1P_4$. *In vitro* zeigten Ozanimod und dessen aktive Hauptmetaboliten vergleichbare Wirkung und Selektivität für $S1P_1$ und $S1P_5$. Der Mechanismus, über den Ozanimod seine therapeutischen Wirkungen bei MS und CU entfaltet, ist nicht bekannt, aber er könnte eine Verringerung der Lymphozytenmigration in das Zentralnervensystem (ZNS) und den Darm beinhalten.

Die durch Ozanimod induzierte Reduktion der Lymphozyten in der peripheren Zirkulation hat unterschiedliche Auswirkungen auf verschiedene Leukozyten-Subpopulationen, mit größeren Abnahmen bei Zellen, die an der adaptiven Immunantwort beteiligt sind. Ozanimod hat minimale Auswirkungen auf Zellen, die an der angeborenen Immunantwort beteiligt sind und zur Immunüberwachung beitragen.

Ozanimod unterliegt beim Menschen einer umfangreichen Metabolisierung und wird zu einer Reihe von zirkulierenden aktiven Metaboliten, darunter zwei Hauptmetaboliten, abgebaut (siehe Abschnitt 5.2). Beim Menschen entfallen etwa 94 % des insgesamt zirkulierenden aktiven Wirkstoffs auf Ozanimod (6 %) und auf die zwei Hauptmetaboliten CC112273 (73 %) und auf CC1084037 (15 %) (siehe Abschnitt 5.2).

Pharmakodynamische Wirkungen

Abnahme der Lymphozyten im peripheren Blut
In aktiv kontrollierten klinischen Studien zu MS und placebokontrollierten Studien zu CU sank die mittlere Lymphozytenzahl nach 3 Monaten auf etwa 45 % des Ausgangswerts ab (ungefähre mittlere Lymphozytenzahl im Blut 0,8 × 10^9/l) und blieb während der Ozanimod-Behandlung stabil. Nach dem Absetzen von Ozanimod 0,92 mg betrug der mediane Zeitraum bis zur Rückkehr der Lymphozyten im peripheren Blut in den Normalbereich etwa 30 Tage, wobei sich die Werte bei ca. 80 bis 90 % der Patienten innerhalb von 3 Monaten wieder normalisierten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Reduktion von fäkalem Calprotectin (FCP)
Bei Patienten mit CU führte die Behandlung mit Ozanimod zu einer Abnahme von fäkalem Calprotectin als Entzündungsmarker während der Induktionsphase, welche auch während der Erhaltungsphase beibehalten wurde.

Herzfrequenz und Herzrhythmus
Ozanimod kann zu Behandlungsbeginn eine vorübergehende Abnahme der HF hervorrufen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Diese negativ chronotrope Wirkung beruht auf einem Mechanismus, der mit der Aktivierung von G-Protein-gekoppelten einwärtsgleichrichtenden Kaliumkanälen (GIRK-Kanälen) über eine Stimulation von $S1P_1$-Rezeptoren durch Ozanimod und dessen aktive Metaboliten zusammenhängt, die zu zellulärer Hyperpolarisation und reduzierter Erregbarkeit führt. Die maximale Wirkung auf die HF ist innerhalb von 5 Stunden nach Gabe der Dosis zu beobachten. Aufgrund des funktionalen Antagonismus an den $S1P_1$-Rezeptoren desensibilisiert ein Dosissteigerungsschema mit Ozanimod 0,23 mg, gefolgt von 0,46 mg und 0,92 mg, sukzessive die GIRK-Kanäle, bis die Erhaltungsdosis erreicht ist. Nach der Dosissteigerungsphase kehrt die HF bei fortgesetzter Anwendung von Ozanimod wieder zum Ausgangswert zurück.

Potenzial zur Verlängerung des QT-Intervalls
In einer randomisierten, umfassenden QT-Studie mit Positiv- und Placebokontrolle, in der bei gesunden Probanden ein 14-tägiges Dosissteigerungsschema mit 0,23 mg täglich für 4 Tage, 0,46 mg täglich für 3 Tage, 0,92 mg täglich für 3 Tage und 1,84 mg täglich für 4 Tage angewendet wurde, waren

keine Anhaltspunkte für eine QTc-Verlängerung zu beobachten, wie die Obergrenze des einseitigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI) zeigte, die unter 10 ms lag. Die Konzentrations-QTc-Analyse für Ozanimod und seine wirksamen Hauptmetaboliten CC112273 und CC1084037, die Daten von einer anderen Phase-I-Studie verwendete, ergab eine Obergrenze des 95 %-KI für die von einem Modell abgeleitete QTc (korrigiert um Placebo und den Ausgangswert) unter 10 ms bei den mit Ozanimod-Dosen ≥ 0,92 mg einmal täglich erreichten Höchstkonzentrationen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Multiple Sklerose

Ozanimod wurde in zwei randomisierten, doppelblinden Phase-III-Double-Dummy-Studien mit Parallelgruppe und Verumkontrolle, die ein vergleichbares Design und vergleichbare Endpunkte hatten, bei Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS) untersucht. Studie 1 – SUNBEAM, war eine 1-jährige Studie, in der die den Patienten zugewiesene Behandlung über Monat 12 hinaus fortgesetzt wurde, bis der letzte aufgenommene Patient die Studie beendet hatte. Studie 2 – RADIANCE war eine 2-jährige Studie.

Die Ozanimod-Dosis betrug 0,92 mg bzw. 0,46 mg oral einmal täglich. Die Anfangsdosis von 0,23 mg wurde an den Tagen 1 – 4 gegeben; danach erfolgte eine Steigerung auf 0,46 mg an den Tagen 5 – 7, gefolgt von der zugewiesenen Dosis ab Tag 8. Die Dosis von IFN β-1a, dem wirksamen Vergleichspräparat, das einmal wöchentlich intramuskulär appliziert wurde, betrug 30 µg.

Beide Studien schlossen Patienten mit aktiver Erkrankung ein, die definiert waren durch mindestens einen Schub im vorangegangenen Jahr oder einen Schub innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre, mit Anhaltspunkten für mindestens eine Gadolinium-anreichernde (GdE) Läsion im Vorjahr, und einen Punktwert auf der Expanded-Disability-Status-Scale (EDSS) zwischen 0 bis 5.0.

Neurologische Untersuchungen wurden zu Studienbeginn alle 3 Monate und zum Zeitpunkt eines vermuteten Schubs durchgeführt. MRT-Untersuchungen wurden zu Studienbeginn (Studie 1 und 2), nach 6 Monaten (SUNBEAM), 1 Jahr (Studie 1 und 2) sowie nach 2 Jahren (RADIANCE) durchgeführt.

Der primäre Endpunkt der SUNBEAM- und RADIANCE-Studie war die jährliche Schubrate (ARR) über den Behandlungszeitraum (mindestens 12 Monate) für SUNBEAM und über 24 Monate für RADIANCE. Die wichtigsten sekundären Zielvariablen waren 1) die Anzahl neuer oder sich vergrößernder hyperintenser T2-Läsionen im MRT über 12 und 24 Monate; 2) die Anzahl von GdE-T1-Läsionen im MRT nach 12 und 24 Monaten, und 3) die Zeit bis zur bestätigten Behinderungsprogression, definiert als eine Zunahme von mindestens 1 Punkt gegenüber dem EDSS-Ausgangswert, die über 12 Wochen anhält. Die bestätigte Behinderungsprogression wurde in einer gepoolten Analyse von Studie 1 und 2 prospektiv bewertet.

In SUNBEAM wurden 1.346 Patienten randomisiert einer Behandlung mit Ozanimod 0,92 mg (n = 447), Ozanimod 0,46 mg (n = 451) oder IFN β-1a i. m. (n = 448) zugeteilt; 94 % der mit der Ozanimod-Dosis 0,92 mg, 94 % der mit der Ozanimod-Dosis 0,46 mg und 92 % der mit IFN β-1a i. m. behandelten Patienten beendeten die Studie.

In der RADIANCE-Studie wurden 1.313 Patienten randomisiert einer Behandlung mit Ozanimod 0,92 mg (n = 433), Ozanimod 0,46 mg (n = 439) oder IFN β-1a i. m. (n = 441) zugewiesen; 90 % der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten sowie 85 % der mit Ozanimod 0,46 mg und 85 % der mit IFN β-1a i. m. behandelten Patienten beendeten die Studie. Die in die 2 Studien aufgenommenen Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 35,5 (Bereich 18 – 55) Jahren, 67 % waren Frauen; der durchschnittliche Zeitraum seit Beginn der MS-Symptome betrug 6,7 Jahre. Der mediane EDSS-Score vor Therapiebeginn betrug 2,5; ungefähr ein Drittel der Patienten war mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie vorbehandelt worden, und zwar vorwiegend mit Interferon oder Glatirameracetat. Vor Behandlungsbeginn betrug die durchschnittliche Zahl von Schüben im Vorjahr 1,3 und 45 % der Patienten hatten eine oder mehrere Gd-anreichernde T1-Läsionen (Durchschnitt 1,7).

Die Ergebnisse der SUNBEAM- und RADIANCE-Studie sind in Tabelle 3 gezeigt. Die Wirksamkeit wurde für Ozanimod 0,92 mg mit einer zu den in Tabelle 3 gezeigten Studienendpunkten beobachteten Dosiswirkung nachgewiesen. Der Wirksamkeitsnachweis für die 0,46 mg-Dosis war weniger überzeugend, da diese Dosis keine signifikante Wirkung auf den primären Endpunkt der RADIANCE-Studie zeigte, wenn man die bevorzugte Strategie des negativen Binomialmodells berücksichtigte.

Siehe Tabelle 3

In der SUNBEAM- und RADIANCE-Studie führte die Behandlung mit Ozanimod 0,92 mg zu Abnahmen der durchschnittlichen prozentualen Veränderung des normalisierten Hirnvolumens gegenüber dem Anfangswert im Vergleich zu IFN ß-1a i. m.

Tabelle 3: Die wichtigsten klinischen und MRT-Endpunkte bei Patienten mit RMS in Studie 1 – SUNBEAM und Studie 2 – RADIANCE

Endpunkte	SUNBEAM (≥ 1 Jahr)*		RADIANCE (2 Jahre)	
	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) %
Klinische Endpunkte				
Annualisierte Rezidivrate (primärer Endpunkt)	0,181	0,350	0,172	0,276
Relative Reduktion	48 % (p < 0,0001)		38 % (p < 0,0001)	
Rezidivfreier Anteil**	78 % *(p = 0,0002)*[1]	66 %	76 % *(p = 0,0012)*[1]	64 %
Anteil von Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression nach 3 Monaten†[2] Hazard Ratio (95 %-KI)	7,6 % Ozanimod vs. 7,8 % IFN β-1a i. m. 0,95 (0,679; 1,330)			
Anteil von Patienten mit bestätigter Behinderungsprogression nach 6 Monaten †[2#] Hazard Ratio (95 %-KI)	5,8 % Ozanimod vs. 4,0 % IFN β-1a i. m. 1,413 (0,922; 2,165)			
MRT-Endpunkte				
Mittlere Anzahl neuer oder sich vergrößernder hyperintenser T2-Läsionen im MRT[3]	1,465	2,836	1,835	3,183
Relative Reduktion	48 % (p < 0,0001)		42 % (p < 0,0001)	
Mittlere Anzahl Gd-anreichernde T1-Läsionen[4]	0,160	0,433	0,176	0,373
Relative Reduktion	63 % (p < 0,0001)		53 % (p = 0,0006)	

* Die mittlere Dauer betrug 13,6 Monate

** Der nominale p-Wert für die Endpunkte ist nicht in die hierarchischen Tests eingeschlossen und wurde nicht für Multiplizität adjustiert.

† Behinderungsprogression, definiert als Anstieg des EDSS-Punktwerts um 1 Punkt, der nach 3 oder 6 Monaten bestätigt ist

\# In einer Post-hoc-Analyse von 6 Monaten mit bestätigter Behinderungsprogression, die Daten der offenen Verlängerung (Studie 3) einschloss, wurde eine Hazard Ratio (95 %-KI) von 1,040 (0,730; 1,482) festgestellt.

1 Log-Rank-Test

2 Prospektiv geplante gepoolte Analyse von Studien 1 und 2

3 Über 12 Monate in Studie 1 und über 24 Monate in Studie 2

4 Nach 12 Monaten in Studie 1 und nach 24 Monaten in Studie 2

(–0,41 % versus –0,61 % bzw. –0,71 % versus –0,94 %, nominaler p-Wert < 0,0001 für beide Studien).

In die Studien wurden Patienten ohne krankheitsmodifizierende Vorbehandlung sowie vorbehandelte Patienten mit aktiver Erkrankung aufgenommen, die durch klinische oder bildgebende Befunde definiert war. Post-hoc-Analysen von Patientenpopulationen mit unterschiedlichen Ausgangssituationen von Krankheitsaktivität, darunter aktive und hochaktive Verlaufsformen, zeigten, dass die Wirksamkeit von Ozanimod in Bezug auf klinische und bildgebende Endpunkte mit der bei der Gesamtpopulation übereinstimmte.

Langzeitdaten

Patienten mit RRMS, welche die Studien SUNBEAM, RADIANCE, die Phase-II-Verlängerungs- oder die Phase-I-PK/PD-Studie abgeschlossen hatten, konnten in eine offene Verlängerungsstudie eintreten (Studie 3 – DAYBREAK) und erhielten Ozanimod 0,92 mg einmal täglich zur Beurteilung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Ozanimod. Insgesamt wurden im Rahmen von DAYBREAK 2 494 Patienten mit Ozanimod 0,92 mg einmal täglich behandelt (736 Patienten wechselten von Interferon beta-1a i. m. 30 µg einmal wöchentlich, 877 wechselten von Ozanimod 0,46 mg einmal täglich und 881 setzten Ozanimod 0,92 mg einmal täglich fort). Die mediane Behandlungsdauer betrug 68 Monate bis zu maximal 81 Monate. Die angepasste ARR bei allen Patienten war über den Behandlungszeitraum 0,098 (95 %-KI: 0,082; 0,117), wobei 69,1 % der Patienten schubfrei blieben. Bei Patienten, die Ozanimod 0,92 mg in DAYBREAK fortsetzten, lag die ARR bei 0,090 (95 %-KI: 0,073; 0,111). Bei insgesamt 379 (15,2 %) der Patienten kam es im Verlauf der Studie zu einer bestätigten Behinderungsprogression nach 6 Monaten.

Colitis ulcerosa

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ozanimod wurden in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien [TRUENORTH-I (Induktionsphase) und TRUENORTH-M (Erhaltungsphase)] bei erwachsenen Patienten unter 75 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa untersucht. TRUENORTH-I schloss Patienten ein, die im Verhältnis 2:1 auf Ozanimod 0,92 mg oder Placebo randomisiert wurden. Auf die 10-wöchige Induktionsphase (TRUENORTH-I) folgte eine 42-wöchige, randomisierte Erhaltungsphase (TRUENORTH-M, *randomized withdrawal maintenance period*), resultierend in einer Gesamttherapiedauer von 52 Wochen. Ozanimod wurde als Monotherapie (d. h. ohne gleichzeitige Anwendung von Biologika und nicht-kortikosteroidhaltigen Immunsupressiva) bei CU angewendet. Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten ≥ 65 Jahren mit CU vor.

Die Studie schloss Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa ein, definiert durch einen Mayo-Score von 6 bis 12 zu Beginn der Studie (Woche 0), einschließlich eines endoskopischen Mayo-Subscores ≥ 2.

TRUENORTH-I (Induktionsstudie)

In der Studie TRUENORTH-I wurden Patienten entweder auf einmal täglich oral verabreichtes Ozanimod 0,92 mg (n = 429) oder Placebo (n = 216) randomisiert, beginnend mit einer Aufdosierung (siehe Abschnitt 4.2). Die Patienten erhielten als Begleitmedikation Aminosalicylate (z. B. Mesalazin 71 %; Sulfasalazin 13 %) und/oder orale Kortikosteroide (33 %) in einer stabilen Dosis vor und während der Induktionsphase.

30 % der Patienten hatten unzureichend oder nicht mehr auf Tumornekrosefaktor (TNF)-Blocker angesprochen oder diese nicht vertragen. Von diesen mit Biologika vorbehandelten Patienten erhielten 63 % mindestens zwei oder mehrere Biologika, einschließlich TNF-Blocker; 36 % zeigten ein Primärversagen auf mindestens einen TNF-Blocker; 65 % verloren das Ansprechen auf einen TNF-Blocker (Sekundärversagen); 47 % erhielten einen Integrin-Antagonisten (z. B. Vedolizumab). 41 % der Patienten sprachen nicht auf Immunmodulatoren an und/oder haben diese nicht vertragen. Bei Studienbeginn hatten die Patienten einen medianen Mayo-Score von 9, wobei 65 % der Patienten einen Mayo-Score kleiner als oder gleich 9 und 35 % einen Mayo-Score größer als 9 hatten.

Der primäre Endpunkt war die klinische Remission in Woche 10. Die wichtigsten sekundären Endpunkte in Woche 10 waren das klinische Ansprechen, die endoskopische Verbesserung und die mukosale Heilung.

Ein signifikant größerer Anteil der mit Ozanimod behandelten Patienten erreichte in Woche 10 im Vergleich zu Placebo eine klinische Remission, ein klinisches Ansprechen, eine endoskopische Verbesserung und eine mukosale Heilung, wie in Tabelle 4 dargestellt.

Siehe Tabelle 4

Rektalblutungs- (RBS) und Stuhlfrequenz-Subscores (SFS)

Bereits in Woche 2 (d. h. 1 Woche nach Abschluss der erforderlichen 7-tägigen Auf-

Tabelle 4: Anzahl der Patienten, welche die Wirksamkeitsendpunkte in der Induktionsphase von TRUENORTH-I erreichten (in Woche 10)

	Ozanimod 0,92 mg (n = 429)[f]		Placebo (n = 216)[f]		Behandlungsunterschied %[a] (95 % KI)
	n	%	n	%	
Klinische Remission[b]	**79**	**18 %**	**13**	**6 %**	**12 % (7,5; 17,2)[f]**
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	66/299	22 %	10/151	7 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	13/130	10 %	3/65	5 %	
Klinisches Ansprechen[c]	**205**	**48 %**	**56**	**26 %**	**22 % (14,4; 29,3)[f]**
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	157/299	53 %	44/151	29 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	48/130	37 %	12/65	19 %	
Endoskopische Verbesserung[d]	**117**	**27 %**	**25**	**12 %**	**16 % (9,7; 21,7)[f]**
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	97/299	32 %	18/151	12 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	20/130	15 %	7/65	11 %	
Mukosale Heilung[e]	**54**	**13 %**	**8**	**4 %**	**9 % (4,9; 12,9)[g]**
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	47/299	16 %	6/151	4 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	7/130	5 %	2/65	3 %	

KI = Konfidenzintervall; TNF = Tumornekrosefaktor.

[a] Behandlungsunterschied (angepasst an Stratifizierungsfaktoren Vorbehandlung mit TNF-Blockern und Kortikosteroid-Einsatz bei Baseline).

[b] Klinische Remission ist definiert als: Rektalblutungs-Score (RBS) = 0, Stuhlfrequenz-Score (SFS) ≤ 1 (und eine Abnahme von ≥ 1 Punkt SFS im Vergleich zum Ausgangswert), und endoskopischer Subscore ≤ 1 ohne Fragilität.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 9

Fortsetzung der Tabelle

[c] Klinisches Ansprechen ist definiert als Abnahme im 9-Punkt-Mayo-Score von ≥ 2 Punkten und ≥ 35 % im Vergleich zum Ausgangswert, und Abnahme im RBS von ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Ausgangswert oder ein absoluter RBS von ≤ 1 Punkt.
[d] Endoskopische Verbesserung ist definiert als ein endoskopischer Mayo-Subscore von ≤ 1 ohne Fragilität.
[e] Mukosale Heilung ist definiert als sowohl endoskopischer Mayo-Subscore von ≤ 1 ohne Fragilität als auch histologische Remission (Geboes-Index-Score < 2,0 angezeigt durch keine Neutrophilen in den Epithelkrypten oder der Lamina propria, keinen Anstieg der Eosinophilen, keine Kryptenzerstörung und keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsinfiltrate).
[f] p < 0,0001.
[g] p < 0,001.

dosierung) wurde bei den mit Ozanimod behandelten Patienten eine Abnahme des Rektalblutungs- und des Stuhlfrequenz-Subscores beobachtet. Ein nominell signifikant größerer Anteil der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten erreichte im Vergleich zu Placebo eine symptomatische Remission, definiert als RBS = 0 und SFS ≤ 1 sowie eine Abnahme von ≥ 1 vom Ausgangswert, in Woche 5 (27 % vs. 15 %) und in Woche 10 (37,5 % vs. 18,5 %) der Induktionsphase.

Bei Patienten, die einen Rückgang des SFS und/oder des RBS um mindestens 1 Punkt gegenüber dem Ausgangswert aufwiesen, aber in Woche 10 in TRUENORTH-I kein klinisches Ansprechen oder keine klinische Remission erreichten, stieg die Rate der symptomatischen Remission nach weiteren 5 Wochen der Behandlung mit Ozanimod auf 21 % (26/126). Die Rate der symptomatischen Remission nahm bei diesen Patienten über weitere 46 Wochen der Behandlung auf 50 % weiter zu (41/82).

TRUENORTH-M (Erhaltungsstudie)
Um für die Behandlung in der Erhaltungsstudie (TRUENORTH-M) randomisiert zu werden, mussten Patienten Ozanimod 0,92 mg erhalten haben und in Woche 10 der Induktionsphase ein klinisches Ansprechen zeigen. Die Patienten konnten entweder aus TRUENORTH-I oder aus einer Kohorte stammen, die Ozanimod 0,92 mg unverblindet erhalten hatten. Die Patienten wurden doppelblind (re-)randomisiert (1:1) und erhielten entweder Ozanimod 0,92 mg (n = 230) oder Placebo (n = 227) für 42 Wochen. Die Gesamtdauer der Studie betrug 52 Wochen, einschließlich der Induktions- und Erhaltungsphase. Die Beurteilung der Wirksamkeit erfolgte in Woche 52. Die Gabe von begleitenden Aminosalicylaten musste bis Woche 52 stabil bleiben. Bei Patienten, die gleichzeitig Kortikosteroide erhielten, mussten diese zu Beginn der Erhaltungsphase ausgeschlichen werden.

Bei Studienbeginn der Erhaltungsphase befanden sich 35 % der Patienten in klinischer Remission, 29 % der Patienten nahmen Kortikosteroide ein und 31 % der Patienten waren zuvor mit TNF-Blockern behandelt worden.

Wie in Tabelle 5 dargestellt, war der primäre Endpunkt der Anteil der Patienten in klinischer Remission in Woche 52. Die wichtigsten sekundären Endpunkte in Woche 52 waren der Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen, endoskopischer Verbesserung, anhaltender klinischer Remission in Woche 52 der Patienten-Subgruppe in Remission in Woche 10, kortikosteroidfreier klinischer Remission, mukosaler Heilung und dauerhafter klinischer Remission.

Siehe Tabelle 5

Kortikosteroidfreie mukosale Heilung und kortikosteroidfreie symptomatische Remission
Ein signifikant größerer Anteil der kontinuierlich mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten im Vergleich zu den auf Placebo re-randomisierten Patienten erreichte in

Tabelle 5: Anzahl der Patienten, welche die Wirksamkeitsendpunkte in der Erhaltungssphase von TRUENORTH-M erreichten (in Woche 52)

	Ozanimod 0,92 mg (N = 230)		Placebo (N = 227)		Behandlungsunterschied %[a] (95 % KI)
	n	%	n	%	
Klinische Remission[b]	**85**	**37 %**	**42**	**19 %**	**19 % (10,8; 26,4)[i]**
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	63/154	41 %	35/158	22 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	22/76	29 %	7/69	10 %	
Klinisches Ansprechen[c]	**138**	**60 %**	**93**	**41 %**	**19 % (10,4; 28,0)[i]**
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	96/154	62 %	76/158	48 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	42/76	55 %	17/69	25 %	
Endoskopische Verbesserung[d]	**105**	**46 %**	**60**	**26 %**	**19 % (11,0; 27,7)[j]**
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	77/154	50 %	48/158	30 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	28/76	37 %	12/69	17 %	
Anhaltende klinische Remission in Woche 52 der Patienten-Subgruppe in Remission in Woche 10[e]	**41/79**	**52 %**	**22/75**	**29 %**	**24 % (9,1; 38,6)[k]**
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	37/64	58 %	19/58	33 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	4/15	27 %	3/17	18 %	
Kortikosteroidfreie klinische Remission[f]	**73**	**32 %**	**38**	**17 %**	**15 % (7,8; 22,6)[j]**
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	55/154	36 %	31/158	20 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	18/76	24 %	7/69	10 %	
Mukosale Heilung[g]	**68**	**30 %**	**32**	**14 %**	**16 % (8,2; 22,9)[j]**
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	51/154	33 %	28/158	18 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	17/76	22 %	4/69	6 %	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 10

Fortsetzung der Tabelle

	Ozanimod 0,92 mg (N = 230)		Placebo (N = 227)		Behandlungs-unterschied %[a] (95 % KI)
	n	%	n	%	
Dauerhafte klinische Remission[h]	**41**	**18 %**	**22**	**10 %**	**8 % (2,8; 13,6)[l]**
Keine vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	37/154	24 %	19/158	12 %	
Vorherige Behandlung mit TNF-Blocker	4/76	5 %	3/69	4 %	

KI = Konfidenzintervall; TNF = Tumornekrosefaktor.

[a] Behandlungsunterschied (angepasst an Stratifizierungsfaktoren klinische Remission und gleichzeitiger Anwendung von Kortikosteroiden in Woche 10).

[b] Klinische Remission ist definiert als: RBS = 0, SFS ≤ 1 (und eine Abnahme von ≥ 1 Punkt SFS im Vergleich zum Ausgangswert), und endoskopischer Subscore ≤ 1 ohne Fragilität.

[c] Klinisches Ansprechen ist definiert als Abnahme im 9-Punkt-Mayo-Score von ≥ 2 Punkten und ≥ 35 % im Vergleich zum Ausgangswert, und Abnahme im RBS von ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Ausgangswert oder ein absoluter RBS von ≤ 1.

[d] Endoskopische Verbesserung ist definiert als ein endoskopischer Mayo-Subscore von ≤ 1 ohne Fragilität.

[e] Anhaltende klinische Remission ist definiert als klinische Remission in Woche 52 in der Untergruppe der Patienten in klinischer Remission in Woche 10.

[f] Kortikosteroidfreie Remission ist definiert als klinische Remission in Woche 52 während Kortikosteroide ≥ 12 Wochen abgesetzt waren.

[g] Mukosale Heilung ist definiert als sowohl endoskopischer Mayo-Subscore von ≤ 1 ohne Fragilität als auch histologische Remission (Geboes-Index-Score < 2,0 angezeigt durch keine Neutrophilen in den Epithelkrypten oder der Lamina propria, keinen Anstieg der Eosinophilen, keine Kryptenzerstörung und keine Erosionen, Ulzerationen oder Granulationsinfiltrate).

[h] Dauerhafte klinische Remission ist definiert als klinische Remission in Woche 10 und Woche 52 bei allen Patienten, die an der Erhaltungsphase teilnahmen.

[i] p < 0,0001.

[j] p < 0,001.

[k] p = 0,0025.

[l] p = 0,0030.

Woche 52 eine (über mindestens 12 Wochen) kortikosteroidfreie symptomatische Remission (42,2 % Ozanimod gegenüber 30,4 % Placebo) und eine (über mindestens 12 Wochen) kortikosteroidfreie endoskopische Verbesserung (40,0 % Ozanimod gegenüber 23,3 % Placebo).

Histologische Remission in Woche 10 und 52

Die histologische Remission (definiert durch einen Geboes-Index-Score < 2,0) wurde in Woche 10 von TRUENORTH-I und in Woche 52 von TRUENORTH-M beurteilt. In Woche 10 erreichte ein signifikant größerer Anteil der mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten eine histologische Remission (18 %) im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten (7 %). In Woche 52 wurde die Aufrechterhaltung dieses Effekts bei einem signifikant größeren Anteil von Patienten in histologischer Remission bei mit Ozanimod 0,92 mg behandelten Patienten (34 %) im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (16 %) beobachtet.

Langfristige Daten

Patienten, die am Ende der Induktionsphase kein klinisches Ansprechen erreichten, in der Erhaltungsphase das Ansprechen verloren oder die TRUENORTH-Studie regulär beendeten, konnten an einer Open-Label-Erweiterungsstudie (OLE) teilnehmen und erhielten Ozanimod 1 mg einmal täglich zur Beurteilung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Ozanimod. Insgesamt wurden 878 Patienten in die Open-Label-Erweiterungsstudie (OLE) eingeschlossen und 877 behandelt. 284 (32,3 %) schlossen die OLE-Behandlung (Woche 238) mit einer medianen Behandlungsdauer von 35 Monaten bis zu maximal 89 Monaten ab. Bei den Patienten, die zu Beginn der OLE ein klinisches Ansprechen erreichten, blieben die in Woche 46 beobachteten klinischen Ergebnisse im Allgemeinen über Woche 238 erhalten. Bei den Patienten, die die jeweiligen Studienbesuchstermine abgeschlossen haben, erreichten 73 % der Patienten in Woche 46 eine klinische Remission und bei 67 % blieb diese über Woche 238 erhalten; 96 % erreichten in Woche 46 ein klinisches Ansprechen und bei 93 % blieb dieses über Woche 238 erhalten. Die histologische Remission und die mukosale Heilung zeigten einen graduellen Anstieg von 41 % bzw. 34 % in Woche 46 auf 66 % bzw. 57 % in Woche 238. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei Patienten mit CU in dieser Erweiterungsstudie festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ozanimod eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei MS und CU gewährt (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ozanimod unterliegt beim Menschen einer umfangreichen Metabolisierung und wird zu einer Reihe von zirkulierenden aktiven Metaboliten abgebaut, unter anderem zu den zwei aktiven Hauptmetaboliten CC112273 und CC1084037 mit ähnlicher Aktivität und Selektivität für $S1P_1$ und $S1P_5$ wie die Muttersubstanz. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Kurve (AUC) für Ozanimod, CC112273 und CC1084037 stiegen über den Ozanimod-Dosisbereich von 0,46 mg bis 0,92 mg dosisproportional an (das 0,5- bis 1-Fache der empfohlenen Dosis). Nach Mehrfachgabe entfallen von den etwa 94 % des insgesamt zirkulierenden Wirkstoffs 6 % auf Ozanimod und 73 % auf CC112273 und 15 % auf CC1084037. Bei einer Dosis von 0,92 mg oral einmal täglich bei RRMS betrugen das geometrische Mittel [Variationskoeffizient (CV %)] von C_{max} und $AUC_{0-24\,h}$ im Steady-State 231,6 pg/ml (37,2 %) bzw. 4.223 pg*h/ml (37,7 %) für Ozanimod und 6.378 pg/ml (48,4 %) bzw. 13.2861 pg*h/ml (45,6 %) für CC112273. Die C_{max} und $AUC_{0-24\,h}$ von CC1084037 betragen etwa 20 % der C_{max} und $AUC_{0-24\,h}$ von CC112273. Die Faktoren, die CC112273 beeinflussen, gelten auch für CC1084037, da es sich um ineinander umwandelbare Metaboliten handelt. Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass es keine bedeutenden Unterschiede in diesen pharmakokinetischen Parametern bei Patienten mit schubförmiger MS oder CU gab.

Resorption

Die t_{max} von Ozanimod beträgt etwa 6–8 Stunden. Die t_{max} von CC112273 beträgt ungefähr 10 Stunden.
Die Einnahme von Ozanimod zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ozanimod (C_{max} und AUC). Daher kann Ozanimod unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Verteilung

Das mittlere (CV %) scheinbare Verteilungsvolumen von Ozanimod (Vz/F) lag bei 5590 l (27 %), was auf eine umfangreiche Verteilung in Geweben hindeutet. Die Bindung von Ozanimod an menschliche Plasmaproteine beträgt etwa 98,2 %. Die Bindung von CC112273 und CC1084037 an menschliche Plasmaproteine beträgt ungefähr 99,8 % bzw. 99,3 %.

Biotransformation

Ozanimod wird über unterschiedliche Biotransformationspfade, darunter die Aldehyddehydrogenase und die Alkoholdehydrogenase (ALDH/ADH), die Cytochrom-P450-(CYP)-Isoformen 3A4 und 1A1, und die mikrobielle Darmflora, weitgehend abgebaut, und der Gesamtstoffwechsel wird nicht durch ein einzelnes Enzymsystem bestimmt. Nach

mehrmaliger Gabe liegen die AUCs der zwei aktiven Hauptmetaboliten CC112273 und CC1084037 um das 13- bzw. 2,5-Fache über der AUC von Ozanimod. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass die MAO-B für die Bildung von CC112273 (über den kleinen aktiven Zwischenmetaboliten RP101075) verantwortlich ist, während CYP2C8 und die Oxidoreduktasen an der Metabolisierung von CC112273 beteiligt sind. CC1084037 wird direkt aus CC112273 gebildet und unterliegt einer reversiblen Metabolisierung zu CC112273. Die Interkonvertierung dieser 2 aktiven Metaboliten wird durch Carbonylreduktasen (CBR), die Alkoholdehydrogenase (ADH) 1C1/1C2 und/oder durch 3β- und 11β-Hydroxysteroiddehydrogenase (HSD) vermittelt.

Elimination

Die mittlere (CV %) scheinbare orale Clearance von Ozanimod betrug ungefähr 192 l/h (37 %). Die mittlere (CV %) Plasma-Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Ozanimod lag bei ungefähr 21 Stunden (15 %). Ozanimod erreichte seinen Steady-State innerhalb von 7 Tagen; die geschätzte Akkumulationsrate nach mehrmaliger oraler Gabe von 0,92 mg einmal täglich lag bei etwa 2.
Die auf einem Modell basierende mittlere (CV %) effektive Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von CC112273 betrug bei Patienten mit RMS etwa 11 Tage (104 %), bei einer mittleren (CV %) Zeitdauer bis zum Steady-State von ungefähr 45 Tagen (45 %) und einer Akkumulationsrate von etwa 16 (101 %), was darauf hindeutet, dass CC112273 gegenüber Ozanimod vorherrscht. Die Plasmaspiegel von CC112273 und seinem direkten interkonvertierenden Metabolit CC1084037 nahmen in der terminalen Phase parallel ab und ergaben eine ähnliche $t_{1/2}$ für beide Metaboliten. Es wird erwartet, dass das Erreichen des Steady-State und die Akkumulationsrate von CC1084037 der von CC112273 ähnlich sein werden.
Nach einer oralen Einzeldosis von 0,92 mg [14C]-Ozanimod wurden etwa 26 % der Radioaktivität im Urin und 37 % im Fäzes wiedergefunden, vorwiegend in Form von inaktiven Metaboliten. Die Konzentrationen von Ozanimod, CC112273 und CC1084037 im Urin waren vernachlässigbar gering und deuteten darauf hin, dass die renale Clearance kein wichtiger Ausscheidungsweg von Ozanimod, CC112273 und CC1084037 ist.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion
In einer klinischen Prüfung speziell zur Nierenfunktionseinschränkung war bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (n = 8) nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 0,23 mg Ozanimod die Bioverfügbarkeit (AUC_{last}) von Ozanimod und CC112273 um ungefähr 27 % höher bzw. um 23 % niedriger als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (n = 8). Ausgehend von dieser Prüfung hatte eine Nierenfunktionseinschränkung keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ozanimod oder CC112273. Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion
In Einzeldosis- und Mehrfachdosisstudien bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung gab es keine bedeutsamen Auswirkungen einer leichten oder mäßigen chronischen Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse A oder B) auf die Pharmakokinetik von Ozanimod oder des Hauptmetaboliten CC112273 an Tag 1, Tag 5 oder Tag 8 der Anwendung. Nach der Dosissteigerung in der zweiten Studie führte die Anwendung von 0,92 mg Ozanimod bei Patienten mit leichter oder mäßiger chronischer Leberfunktionseinschränkung zu einem Anstieg der mittleren ungebundenen AUC_{0-last} von CC112273 und CC1084037 (gemessen bis zu 64 Tage nach der Anwendung) von 99,64 % bis 129,74 % im Vergleich zu gesunden Probanden. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger chronischer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse A oder B) wird empfohlen, das 7-tägige Dosissteigerungsschema zu absolvieren und anschließend 0,92 mg einmal jeden zweiten Tag einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Pharmakokinetik von Ozanimod wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung nicht beurteilt. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung (Child-Pugh-Klasse C) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten
Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass die Bioverfügbarkeit im Steady-State (AUC) von CC112273 bei Patienten über 65 Jahren etwa 3 – 4 % höher war als bei Patienten im Alter von 45 – 65 Jahren und 27 % höher als bei erwachsenen Patienten unter 45 Jahren. Es gibt keinen signifikanten Unterschied in der Pharmakokinetik bei älteren Patienten.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung von Ozanimod bei Kindern oder Jugendlichen (< 18 Jahre) liegen keine Daten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxikologie bei wiederholter Verabreichung an Mäusen (bis zu 4 Wochen), Ratten (bis zu 26 Wochen) und Affen (bis zu 39 Wochen) wirkte sich Ozanimod deutlich auf das Lymphsystem aus (Lymphopenie, lymphoide Atrophie und verminderte Antikörperantwort) und erhöhte die Lungengewichte und die Inzidenz von mononukleären alveolären Infiltraten, was mit seiner primären Aktivität an $S1P_1$-Rezeptoren übereinstimmt (siehe Abschnitt 5.1). In Studien zur chronischen Toxizität waren bei den NOAELs (no observed adverse effect levels) die systemischen Expositionen gegenüber den überproportional aktiven und persistenten Hauptmetaboliten CC112273 und CC1084037 (siehe Abschnitt 5.2) und sogar gegenüber dem humantherapeutischen Gesamtwirkstoff (Ozanimod in Kombination mit den genannten Metaboliten) geringer als bei Patienten mit der maximalen humantherapeutischen Dosis von 0,92 mg Ozanimod erwartet wurde.

Genotoxizität und Karzinogenität

Ozanimod und seine aktiven humanen Hauptmetaboliten zeigten weder *in vitro* noch *in vivo* ein genotoxisches Potenzial.
Ozanimod wurde im 6-monatigen Tg.rasH2-Maus-Bioassay und in einem 2-jährigen Ratten-Bioassay auf Karzinogenität untersucht. Im 2-jährigen Ratten-Bioassay traten unter keiner der Ozanimod-Dosen behandlungsbedingte Tumore auf. Allerdings betrug die Exposition gegenüber den Metaboliten in der höchsten getesteten Dosis gegenüber CC112273 62 % der Exposition des Menschen nach der maximalen klinischen Dosis von 0,92 mg Ozanimod und die Exposition gegenüber CC1084037 betrug 18 % der Exposition des Menschen.
In der 6-monatigen Tg.rasH2-Maus-Studie kam es zu einer statistisch signifikanten und dosisabhängigen Zunahme von Hämangiosarkomen. Unter der niedrigen Dosis (8 mg/kg/Tag) war die Inzidenz von Hämangiosarkomen bei den männlichen Tieren statistisch signifikant erhöht, und ebenso unter der mittleren und hohen Dosierung (25 mg/kg/Tag bzw. 80 mg/kg/Tag) sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Tieren, verglichen mit den mitgeführten Kontrollen. Im Unterschied zu Ratten und Menschen führt der $S1P_1$-Rezeptor-Agonismus bei der Maus zu einer anhaltenden Bildung des Plazenta-Wachstumsfaktors 2 (PLGF2) und folglich zu persistierender vaskulärer Endothelzellmitose, die möglicherweise zu speziesspezifischen Hämangiosarkomen bei $S1P_1$-Agonisten führt. $S1P_1$-Rezeptor-Agonismus-bezogene Hämangiosarkome bei Mäusen sind daher möglicherweise speziesspezifisch und nicht geeignet zur Vorhersage für ein Risiko beim Menschen.
In der Tg.rasH2-Maus-Studie wurden nach keiner Dosis andere behandlungsbedingte Tumore festgestellt. In der niedrigsten getesteten Dosis betrug die Exposition der Tg.rasH2-Mäuse gegenüber den beiden beim Menschen unverhältnismäßig aktiven Hauptmetaboliten für CC112273 das 2,95-Fache und für CC1084037 das 1,4-Fache der menschlichen Exposition bei der maximalen klinischen Dosis von 0,92 mg Ozanimod.

Reproduktionstoxizität

Ozanimod hatte keinen Einfluss auf die männliche und weibliche Fertilität bis zum ungefähr 150-Fachen der systemischen Exposition gegenüber dem Gesamtwirkstoff (kombiniertes Ozanimod und die Metaboliten CC112273 und CC1084037) bei der maximalen humantherapeutischen Dosis von 0,92 mg Ozanimod.
Die embryofötale Entwicklung wurde durch die maternale Behandlung mit Ozanimod mit geringen (Ratten) oder keinen (Kaninchen) Sicherheitsmargen nachteilig beeinflusst, basierend auf dem Vergleich der systemischen Exposition gegenüber dem Gesamtwirkstoff, was zu Embryoletalität und Teratogenität führte (generalisierte Ödeme/Anasarka und Hodenfehlstellungen bei Ratten, Fehlstellungen der kaudalen Wirbel und Fehlbildungen der großen Gefäße bei Kaninchen). Die vaskulären Befunde bei Ratten und Kaninchen stimmen mit der erwarteten $S1P_1$-Pharmakologie überein.
Die prä- und postnatale Entwicklung wurde durch die Anwendung von Ozanimod bis

Zeposia® Hartkapseln

Bristol Myers Squibb®

zum 5,6-Fachen der systemischen Exposition gegenüber dem Gesamtwirkstoff bei der maximalen humantherapeutischen Dosis von 0,92 mg Ozanimod nicht beeinträchtigt. Ozanimod und seine Metaboliten traten in der Milch von Ratten auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle

Zeposia 0,23 mg und 0,46 mg
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Zeposia 0,92 mg
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Drucktinte

Schellack (E 904)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglycol (E 1520)
Ammoniaklösung, konzentriert (E 527)
Kaliumhydroxid (E 525)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyvinylchlorid (PVC)/ Polychlortrifluorethylen (PCTFE) // Aluminiumfolienblister.

Starterpackung: Zeposia 0,23 mg und 0,46 mg

Packung mit 7 Hartkapseln (4 × 0,23 mg, 3 × 0,46 mg)

Packung zur Erhaltungstherapie: Zeposia 0,92 mg

Packungen mit 28 oder 98 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Starterpackung – Zeposia 0,23 mg / 0,46 mg Hartkapseln

EU/1/20/1442/001 (Packung mit 7 Hartkapseln)

Packung zur Erhaltungstherapie – Zeposia 0,92 mg Hartkapseln

EU/1/20/1442/002 (Packung mit 28 Hartkapseln)
EU/1/20/1442/003 (Packung mit 98 Hartkapseln)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Mai 2020
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. März 2025

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29
80636 München
Medizinische Information
Telefon: 0800 0752002
e-Mail: Medwiss.info@bms.com
www.bmsmedinfo.de

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

023003-75649-100