

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

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

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

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) besitzt.

Dosierung
 Die empfohlene Dosis beträgt 0,92 mg Ozanimod einmal täglich.
 Die Kapseln können zu einer Mahlzeit oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

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 Erhaltungsdosis 0,92 mg 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 vor. Patienten in laufenden klinischen Studien werden weiterhin mit 0,92 mg Ozanimod täglich behandelt, wenn sie 55 Jahre und älter werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Bei Patienten über 55 Jahren ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei Patienten über 55 Jahren ist Vorsicht geboten, da bei dieser Population ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen besteht, insbesondere bei Langzeitbehandlung.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich.
 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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Immunschwäche (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 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 (Schläge pro Minute) beobachtet. Falls erforderlich, kann die durch Ozanimod induzierte Abnahme der HF mithilfe parenteraler Atropin- oder Isoprenalin-Dosen 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 Calciumkanalblockern 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 zusätzliche Überwachung nach diesen 6 Stunden wird bei Patienten mit den folgenden Merkmalen 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 Calciumkanalblockern, 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.

Leberfunktion

Bei Patienten, die Ozanimod erhalten, kann es zu Anstiegen der Aminotransferasen kommen (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 durchzuführen. Falls Lebertransaminasen-Werte von mehr als dem 5-Fachen

des oberen Normalwerts bestätigt werden, ist die Behandlung mit Ozanimod zu unterbrechen und erst bei Normalisierung 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 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-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 Infektions-

symptomen während der Therapie sind effektive diagnostische und therapeutische Strategien 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, immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Therapien

In klinischen Studien zu MS durften Patienten, die Ozanimod erhielten, keine antineoplastischen und keine nicht-kortikosteroidhaltigen immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien zur Behandlung von MS erhalten. Die gleichzeitige Anwendung von Ozanimod mit einer dieser Therapien würde das Risiko einer Immunsuppression vermutlich erhöhen. 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 Interferon (IFN) 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. Durch JCV-Infektion bedingte PML-Fälle wurden bei Patienten beobachtet, die mit MS-Therapien behandelt wurden, und 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.

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 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.

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 Sehsymptome beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit anamnestisch bekannter Uveitis oder 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 Sehsymptomen 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.

Posteriore 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 Prüfungen 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 klinischen Studien zu MS wurde Hypertonie häufiger bei Patienten berichtet, die mit Ozanimod behandelt wurden, als bei Patienten, die mit IFN β -1a i. m. 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 Inhibitoren des Brustkrebsresistenzproteins (BCRP, *Breast Cancer Resistance Protein*), 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 Krankheitsaktivität (Rebound) nach Absetzen von Ozanimod

Nach Absetzen eines anderen S1P-Rezeptormodulators wurde in seltenen Fällen über eine schwerwiegende Verschlechterung der MS, einschließlich Rebound, berichtet. Die Möglichkeit einer schwerwiegenden Verschlechterung der Erkrankung nach dem Absetzen von Ozanimod ist zu berücksichtigen. Die Patienten sollten auf relevante Anzeichen einer möglichen schwerwiegenden Verschlechterung oder auf eine überschießende Rückkehr von Krankheitsaktivität nach dem Absetzen von Ozanimod beobachtet werden, und bei Bedarf sollte eine geeignete Behandlung durchgeführt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Inhibitoren des Brustkrebsresistenzproteins (BCRP) auf Ozanimod

Ein BCRP-Inhibitor (Ciclosporin) verdoppelte die Bioverfügbarkeit (AUC) der aktiven Nebenmetaboliten, was in der Folge zu einem ähnlichen Anstieg der aktiven Hauptmetaboliten sowie zu einem Anstieg des Risikos für unerwünschte Arzneimittelwirkungen führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von BCRP-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin und Eltrombopag) mit Ozanimod wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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 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).

Wirkung von Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) auf Ozanimod

Das Potenzial für klinische Wechselwirkungen mit MAOI wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung mit MAO-B-Inhibitoren kann jedoch die Bioverfügbarkeit der aktiven Hauptmetaboliten verringern und zu einem schwächeren klinischen Ansprechen führen. Die gleichzeitige Anwendung von MAOI (z. B. Selegilin, Phenelzin) 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.

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).

Antineoplastische, immunmodulatorische oder nicht-kortikosteroidhaltige immunsuppressive Therapien

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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 negativer Schwangerschaftstest vorliegen und sie sollten im Rahmen einer Beratung 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 (Anasarca) und Fehlstellungen der Hoden und Wirbel (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass der von Ozanimod beeinflusste Rezeptor (Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor) 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/Metabolite werden während der Laktation bei behandelten Tieren in die Milch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen durch Ozanimod/Metabolite 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 (11 %), erhöhte Alaninaminotransferase (5 %) sowie erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (5 %). Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die zum Behandlungsabbruch führten, hingen mit erhöhten Leberenzymen zusammen (1,1 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die bei mit Ozanimod behandelten Patienten beobachteten Nebenwirkungen 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

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 β-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. In klinischen Studien zu MS wurde Ozanimod 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 Patienten unter Ozanimod 0,92 mg und 0,8 % bei den Patienten unter IFN β-1a i. m.

Bradyarrhythmie

In klinischen Studien zu MS trat nach der Anfangsdosis von Ozanimod 0,23 mg die größte mittlere Abnahme der HF im Sitzen/Liegen von 1,2 Schlägen pro Minute gegenüber dem Ausgangswert nach 5 Stunden an Tag 1 auf, 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.

Tabelle 2: Zusammenfassung der bei MS gemeldeten Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Nasopharyngitis
	Häufig	Pharyngitis, Virusinfektion der Atemwege, Harnwegsinfektion*
	Gelegentlich	Herpes zoster
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Lymphopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit (einschließlich Ausschlag und Urtikaria*)
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Makulaödem**
Herzkrankungen	Häufig	Bradykardie*
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie††, Orthostasesyndrom
Untersuchungen	Häufig	Alaninaminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, 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 Expirationsvolumen erniedrigt.

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.

Abnahme der Lymphozytenzahl im Blut

In klinischen Studien zu MS hatten 3,3 % der Patienten Lymphozytenzahlen unter $0,2 \times 10^9/l$, wobei sich diese Werte bei fortgesetzter Behandlung mit Ozanimod generell auf über $0,2 \times 10^9/l$ 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. Ozanimod erhöhte das Risiko für Infektionen der oberen Atemwege und Harnwegsinfektionen. Die Gesamtrate schwerwiegender Infektionen in den klinischen Studien zu MS war bei Ozanimod (1 %) und IFN β -1a i. m. (0,8 %) vergleichbar.

Herpes zoster

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 β -1a i. m. Herpes zoster als Nebenwirkung gemeldet.

Atemwege

Bei der Behandlung mit Ozanimod wurden geringfügige dosisabhängige Verringerungen des forcierten Expirationsvolumens in 1 Sekunde (FEV1) und der forcierten Vitalkapazität (FVC) beobachtet. In den Monaten 3 und 12 der Behandlung in den klinischen Studien zu MS betrug die mediane Veränderung 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).

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, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA38

Wirkmechanismus

Ozanimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat (S1P)-Rezeptormodulator, der selektiv an die Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptorsubtypen 1 und 5 bindet. Ozanimod führt zur Lymphozytenretention in lymphoiden Geweben. Der Mechanismus, über den Ozanimod seine therapeutischen Wirkungen bei Multipler Sklerose entfaltet, ist nicht bekannt, aber er könnte eine Verringerung der Lymphozytenmigration in das Zentralnervensystem (ZNS) beinhalten.

Ozanimod ist 10-mal selektiver für S1P₁ als für S1P₅ und hat nur eine geringe Wirkung auf andere S1P-Rezeptoren (S1P₂, S1P₃ und S1P₄). Ozanimod unterliegt beim Menschen einer umfangreichen Metabolisierung und wird zu einer Reihe von zirkulierenden aktiven Metaboliten abgebaut (siehe Abschnitt 5.2). *In vitro* zeigten Ozanimod und seine aktiven Metaboliten eine ähnliche Aktivität und Selektivität für S1P₁ und S1P₅. 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**

Ozanimod induziert innerhalb von 6 Stunden nach Erstgabe eine dosisabhängige Reduktion der Lymphozytenzahl im peripheren Blut, die durch die reversible Sequestrierung von Lymphozyten in lymphoiden Geweben hervorgerufen wird.

In verumkontrollierten klinischen Studien zu MS sank die mittlere Lymphozytenzahl nach 3 Monaten auf etwa 45 % des Ausgangswerts ab (ungefähre mittlere Lymphozytenzahl im Blut $0,8 \times 10^9/l$) 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 30 Tage, wobei sich die Werte bei 90 % der Patienten innerhalb von 3 Monaten wieder normalisierten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

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 einwärtsgerichteten Kaliumkanälen (GIRK-Kanälen) über eine Stimulation von S1P₁-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 S1P₁-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 Konzentration-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 $\geq 0,92$ mg einmal täglich erreichten Höchstkonzentrationen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Ozanimod wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, 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 μ g. 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 Gd-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) zugewiesen; 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

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) Relative Reduktion	0,181	0,350	0,172	0,276
	48 % (p < 0,0001)		38 % (p < 0,0001)	
Rezidivfreier Anteil**	78 % (p = 0,0002) [†]	66 %	76 % (p = 0,0012) [†]	64 %
Anteil von Patienten mit bestätigter Behinderungs- progression nach 3 Monaten† [‡] 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 Behinderungs- progression nach 6 Monaten† ^{‡#} 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 [‡] Relative Reduktion	1,465	2,836	1,835	3,183
	48 % (p < 0,0001)		42 % (p < 0,0001)	
Mittlere Anzahl Gd- anreichernde T1-Läsionen [‡] Relative Reduktion	0,160	0,433	0,176	0,373
	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

Anfangswert im Vergleich zu IFN β-1a i. m. (-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, welche die Phase-III-Studien SUNBEAM und RADIANCE abgeschlossen hatten, konnten in eine offene Verlängerungsstudie eintreten (Studie 3 – DAYBREAK). Die (angepasste) ARR der 751 Patienten, die anfänglich auf 0,92 mg Ozanimod randomi-

siert und bis zu 3 Jahre lang behandelt wurden, betrug nach dem 2. Behandlungsjahr 0,124.

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 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 S1P₁ und S1P₃ 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 betragen das geometrische Mittel [Variationskoeffizient (CV %)] von C_{\max} und $AUC_{0-24\text{ h}}$ 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 $AUC_{0-24\text{ h}}$ von CC1084037 betragen etwa 20 % der C_{\max} und $AUC_{0-24\text{ h}}$ von CC112273. Die Faktoren, die CC112273 beeinflussen, gelten auch für CC1084037, da es sich um ineinander umwandelbare Metaboliten handelt.

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 (V_z/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 Monoaminoxidase B (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 3 β - und 11 β -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 % in den 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 einer klinischen Prüfung speziell zur Leberfunktionseinschränkung war bei Patienten mit leichter Leberfunktionsbeeinträchtigung (Child-Pugh-Klasse A; n = 8) nach Gabe einer oralen Einzeldosis von 0,23 mg Ozanimod die Bioverfügbarkeit (AUC_{last}) von Ozanimod und CC112273 um ungefähr 11 % bzw. 31 % niedriger als bei Patienten mit normaler Leberfunktion (n = 7). Die Bioverfügbarkeit (AUC_{last}) von Ozanimod und CC112273 war bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung (Child-Pugh-Klasse B; n = 8) um ungefähr 27 % höher bzw. um 33 % niedriger als bei Patienten mit normaler Leberfunktion (n = 8). Diese Unterschiede wurden nicht als klinisch bedeutsam eingestuft. Die Pharmakokinetik von Ozanimod wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung nicht beurteilt. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung (Child-Pugh-Klasse A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunk-

tionsbeeinträchtigung (Child-Pugh-Klasse C) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Zur Anwendung von Ozanimod bei Patienten ab 55 Jahren liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

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 S1P₁-Rezeptoren übereinstimmt (siehe Abschnitt 5.1). In Studien zur chronischen Toxizität waren bei den NOELs (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 S1P₁-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 S1P₁-Agonisten führt. S1P₁-Rezeptor-Agonismus-bezogene Hämangiosarkome bei Mäusen sind daher möglicherweise speziess-

spezifisch 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 S1P₁-Pharmakologie überein. Die prä- und postnatale Entwicklung wurde durch die Anwendung von Ozanimod bis 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 × H₂O (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Zeposia 0,92 mg kapsel

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (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)/ Polychlorotrifluorethylen (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

Celgene Europe B. V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Niederlande

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

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2020

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt