1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zeposia 0,23 mg harde capsules
Zeposia 0,46 mg harde capsules
Zeposia 0,92 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zeposia 0,23 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat ozanimodhydrochloride overeenkomend met 0,23 mg ozanimod.

Zeposia 0,46 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat ozanimodhydrochloride overeenkomend met 0,46 mg ozanimod.

Zeposia 0,92 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat ozanimodhydrochloride overeenkomend met 0,92 mg ozanimod.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

Zeposia 0,23 mg harde capsules

Harde capsule met een lichtgrijze, opake romp en dop, 14,3 mm, bedrukt met 'OZA' op de dop en '0.23 mg' op de romp in zwarte inkt.

Zeposia 0,46 mg harde capsules

Harde capsule met een lichtgrijze, opake romp en een oranje, opake dop, 14,3 mm, bedrukt met 'OZA' op de dop en '0.46 mg' op de romp in zwarte inkt.

Zeposia 0,92 mg harde capsules

Harde capsule met een oranje, opake romp en dop, 14,3 mm, bedrukt met 'OZA' op de dop en '0.92 mg' op de romp in zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Multipele sclerose

Zeposia is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) met actieve ziekte, zoals gedefinieerd aan de hand van klinische kenmerken of kenmerken zichtbaar op beeldvorming.

Colitis ulcerosa

Zeposia is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (CU) die ontoereikend reageerden op, niet meer reageerden op, of intolerantie vertoonden voor conventionele therapie of een biologisch geneesmiddel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden ingesteld onder toezicht van een arts met ervaring in het behandelen van multipele sclerose (MS) of colitis ulcerosa (CU).

Dosering

Het schema voor initiële dosisverhoging voor ozanimod vanaf dag 1 tot en met dag 7 is vereist en wordt weergegeven in Tabel 1 hieronder. Na de 7 dagen durende dosisverhoging bedraagt de aanbevolen dosis 0,92 mg ozanimod eenmaal daags, beginnend op dag 8.

Tabel 1: Schema voor dosisverhoging

Dag 1 - 4	0,23 mg eenmaal daags
Dag 5 - 7	0,46 mg eenmaal daags
Dag 8 en daarna	0,92 mg eenmaal daags

Hervatting na onderbreking van de behandeling
Hetzelfde dosisverhogingsschema zoals beschreven in Tabel 1 wordt ook aanbevolen wanneer de behandeling wordt onderbroken gedurende:

- 1 dag of meer in de eerste 14 dagen van de behandeling;
- meer dan 7 opeenvolgende dagen tussen dag 15 en dag 28 van de behandeling;
- meer dan 14 opeenvolgende dagen na dag 28 van de behandeling.

Als de onderbreking van de behandeling korter duurt dan wat hierboven is aangegeven, dient de behandeling zoals gepland te worden voortgezet met de volgende dosis.

Speciale populaties

Volwassenen ouder dan 55 jaar en ouderen
Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over RRMS-patiënten > 55 jaar en CU-patiënten ≥ 65 jaar. Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten ouder dan 55 jaar. Voorzichtigheid is geboden bij MS-patiënten ouder dan 55 jaar en CU-patiënten ouder dan 65 jaar gezien de beperkte gegevens die beschikbaar zijn en de kans op een potentieel verhoogd risico op bijwerkingen in deze populatie, in het bijzonder bij langdurige behandeling (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Nierfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis
Patiënten met een lichte of matige chronische leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A of B) wordt aanbevolen het schema voor dosisverhoging van 7 dagen te voltooien en vervolgens 0,92 mg om de andere dag in te nemen (zie rubriek 5.2).

Ozanimod is niet beoordeeld bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Daarom mogen patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) niet behandeld worden met ozanimod (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Zeposia bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.
De capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- immunodeficiënte toestand die leidt tot een verhoogd risico op systemische opportunistische infecties (zie rubriek 4.4);
- patiënten die in de afgelopen 6 maanden een myocardinfarct (MI), instabiele angina pectoris, beroerte, transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen waarvoor ziekenhuisopname was vereist of hartfalen klasse III/IV volgens de *New York Heart Association* (NYHA) hebben doorgemaakt;
- patiënten met een voorgeschiedenis of aanwezigheid van tweedegraads atrioventriculair (AV-) blok type II (Mobitz-type II) of derdegraads AV-blok of sicksinussyndroom, tenzij de patiënt een functionerende pacemaker heeft;
- ernstige actieve infecties, actieve chronische infecties zoals hepatitis en tuberculose (zie rubriek 4.4);
- actieve maligniteiten;
- ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C);
- tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bradyaritmie

Instellen van de behandeling met ozanimod
Vóór aanvang van de behandeling met ozanimod dient bij alle patiënten een elektrocardiogram (ECG) te worden uitgevoerd om te bepalen of er vooraf bestaande hartafwijkingen aanwezig zijn. Bij patiënten met bepaalde vooraf bestaande aandoeningen is monitoring aanbevolen bij toediening van de eerste dosis (zie hieronder).

Starten met ozanimod kan tot tijdelijke verlagingen van de hartfrequentie leiden (zie rubriek 4.8 en 5.1). Daarom dient het schema voor initiële dosisverhoging te worden gevolgd, aan de hand waarvan de onderhoudsdosis (0,92 mg) op dag 8 wordt bereikt (zie rubriek 4.2).

Na toediening van de startdosis van 0,23 mg ozanimod begon de hartfrequentie te dalen in uur 4. De grootste gemiddelde daling vond plaats in uur 5 en de uitgangswaarde werd opnieuw benaderd in uur 6. Bij voortzetting van de dosisverhoging waren er geen klinisch relevante verlagingen van de hartfrequentie. Een hartfrequentie van minder dan 40 slagen per minuut werd niet waargenomen. De verlaging van de hartfrequentie als gevolg van ozanimod kan, indien nodig, worden omgekeerd door middel van parenterale doses atropine of isoprenaline.

Vanwege de kans op additieve effecten op verlaging van de hartfrequentie is voorzichtigheid geboden wanneer ozanimod wordt ingesteld bij patiënten die behandeld worden met een bètablokker of een calciumkanaalblokker (bijv. diltiazem en verapamil). Behandeling met bètablokkers en calciumkanaalblokkers kan worden ingesteld bij patiënten die behandeld worden met stabiele doses ozanimod.
Gelijktijdige toediening van ozanimod bij patiënten die behandeld worden met een bètablokker in combinatie met een calciumkanaalblokker is niet onderzocht (zie rubriek 4.5).

Monitoring bij toediening van de eerste dosis bij patiënten met bepaalde vooraf bestaande hartaandoeningen
Wegens het risico op voorbijgaande verlagingen van de hartfrequentie bij aanvang van de behandeling met ozanimod wordt aanbevolen gedurende 6 uur na toediening van de eerste dosis te controleren op klachten en verschijnselen van symptomatische bradycardie bij patiënten met een hartfrequentie in rust van < 55 slagen/min, tweedegraads [Mobitz-type I, Wenckebachblok)] AV-blok of een voorgeschiedenis van myocardinfarct of hartfalen (zie rubriek 4.3).

Patiënten moeten gedurende deze periode van 6 uur elk uur worden gemonitord met meting van de pols en bloeddruk. Vóór en na deze periode van 6 uur wordt aanbevolen een ECG uit te voeren.
Aanvullende monitoring wordt aanbevolen bij patiënten als er 6 uur na toediening sprake is van:

- een hartfrequentie van minder dan 45 slagen/min;
- een hartfrequentie die het laagste is na de toediening, wat erop wijst dat de maximale verlaging van de hartfrequentie mogelijk nog niet heeft plaatsgevonden;
- aanwijzingen voor een nieuw tweedegraads of hoger AV-blok op het ECG dat 6 uur na toediening is uitgevoerd;
- een QTc-tijd ≥ 500 msec.

In deze gevallen dient een gepaste behandeling te worden ingesteld en de observatie te worden voortgezet totdat de symptomen/bevindingen verdwenen zijn. Indien medische behandeling nodig is, dient de controle gedurende de nacht te worden voortgezet en dient na de tweede dosis ozanimod opnieuw een controleperiode van 6 uur plaats te vinden.

Bij de volgende patiënten dient vóór aanvang van ozanimod een cardioloog te worden geraadpleegd om te beslissen of ozanimod veilig kan worden ingesteld en om de meest geschikte controlestrategie te bepalen:

- voorgeschiedenis van hartstilstand, cerebrovasculaire ziekte, ongecontroleerde hypertensie of ernstige onbehandelde slaapapneu, een voorgeschiedenis van recidiverende syncope of symptomatische bradycardie;

- vooraf bestaande, significant verlengde QT-tijd (QTc van meer dan 500 msec) of andere risico's op een verlengde QT-tijd, en patiënten die andere geneesmiddelen dan bètablokkers en calciumkanaalblokkers gebruiken die bradycardie kunnen versterken;
- patiënten die antiaritmica van klasse Ia (bijv. kinidine, disopyramide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol) gebruiken, die in verband zijn gebracht met gevallen van torsade de pointes bij patiënten met bradycardie; het gebruik van ozanimod is bij deze patiënten niet onderzocht.

Leverletsel

Verhogingen van aminotransferasen, gammaglutamyltransferase (GGT) en bilirubine zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met ozanimod (zie rubriek 4.8).

Klinisch significant leverletsel is na het in de handel brengen opgetreden bij patiënten die behandeld werden met ozanimod. Tekenen van leverletsel, waaronder verhoogde leverenzymen in serum en verhoogd totaal bilirubine, zijn al vanaf tien dagen na de eerste dosis opgetreden. Ernstig leverletsel kan leiden tot de noodzaak van een levertransplantatie (zie rubriek 4.8).

Vóór aanvang van de behandeling met ozanimod dienen recente (d.w.z. in de afgelopen 6 maanden gemeten) transaminase- en bilirubinespiegels beschikbaar te zijn. Bij afwezigheid van klinische symptomen dienen levertransaminase- en bilirubinespiegels te worden gecontroleerd in maand 1, 3, 6, 9 en 12 van de behandeling en vervolgens periodiek. Bij levertransaminasespiegels hoger dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde (*upper limit of normal*, ULN) dient vaker te worden gecontroleerd, waaronder op bilirubine in serum en alkalische fosfatase (AF). Bij bevestiging van levertransaminasespiegels hoger dan 5 maal de ULN, of ten minste 3 maal de ULN die in verband wordt gebracht met een verhoging van bilirubine in serum van ten minste 2 maal de ULN, dient de behandeling met ozanimod te worden onderbroken en mag deze pas worden hervat wanneer de levertransaminasewaarden genormaliseerd zijn (ook als een alternatieve oorzaak voor de leverfunctiestoornis wordt ontdekt).

Bij patiënten bij wie symptomen ontstaan die op een leverfunctiestoornis wijzen, zoals onverklaarde misselijkheid, braken, abdominale pijn, vermoeidheid, anorexie of geelzucht en/of donkere urine, dienen de leverenzymen te worden gecontroleerd en dient de behandeling met ozanimod te worden stopgezet indien significant leverletsel wordt bevestigd. Hervatting van de behandeling hangt af van het al dan niet vaststellen van een andere oorzaak van leverletsel en het al dan niet opwegen van de voordelen van hervatting van de behandeling voor de patiënt tegen de risico's op recidivering van de leverfunctiestoornis.
Patiënten met een vooraf bestaande leveraandoening kunnen een verhoogd risico lopen op een verhoging van leverenzymen wanneer zij behandeld worden met ozanimod (zie rubriek 4.2).

Ozanimod is niet onderzocht bij patiënten met ernstig, vooraf bestaand leverletsel (Child-Pugh-klasse C) en mag bij deze patiënten niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

Immunosuppressieve effecten

Ozanimod heeft een immunosuppressief effect waardoor patiënten een verhoogd risico op infecties hebben, waaronder opportunistische infecties, en kan het risico op het ontstaan van maligniteiten, waaronder maligniteiten van de huid, verhogen. Artsen dienen patiënten nauwlettend te controleren, vooral patiënten met gelijktijdige aandoeningen of bekende factoren, zoals eerdere immunosuppressieve behandeling. Bij een vermoeden van dit risico dient stopzetting van de behandeling per geval door de arts te worden overwogen (zie rubriek 4.3).

Infecties

Ozanimod veroorzaakt een gemiddelde afname van het aantal lymfocyten in het perifere bloed tot ongeveer 45% van de uitgangswaarden door een reversibele retentie van lymfocyten in lymfoïde weefsels. Ozanimod kan daardoor de gevoeligheid voor infecties verhogen (zie rubriek 4.8).

Vóór aanvang van de behandeling met ozanimod dient een recent bepaalde (d.w.z. in de afgelopen 6 maanden of na stopzetting van eerdere behandeling voor MS of CU) volledige bloedtelling, met onder andere een lymfocytentelling, te zijn verkregen.

Er wordt ook aanbevolen om periodiek tijdens de behandeling een volledige bloedtelling uit te voeren. Een absoluut lymfocytenaantal < 0,2 x 10^9/l dient, indien bevestigd, te leiden tot een onderbreking van de behandeling met ozanimod totdat de waarden gestegen zijn tot > 0,5 x 10^9/l; op dat punt kan hervatting van de behandeling met ozanimod worden overwogen.

Bij patiënten met een actieve infectie dient het begin van de toediening van ozanimod te worden uitgesteld totdat de infectie is verdwenen.

Patiënten dienen geïnstrueerd te worden om symptomen van een infectie onmiddellijk aan hun arts te melden. Bij patiënten die tijdens de behandeling symptomen van een infectie hebben, dienen effectieve diagnostische en therapeutische strategieën te worden toegepast. Als een patiënt een ernstige infectie krijgt, dient een onderbreking van de behandeling met ozanimod te worden overwogen.

Omdat de eliminatie van ozanimod na stopzetting van de behandeling tot 3 maanden kan duren, dient de controle op infecties gedurende deze periode te worden voortgezet.

Eerdere en gelijktijdige behandeling met antineoplastische, niet-corticosteroïde immunosuppressieve of immunomodulerende therapieën

In klinisch onderzoek naar MS en CU mochten patiënten die ozanimod kregen niet gelijktijdig behandeld worden met antineoplastische, niet-corticosteroïde immunosuppressieve (bijv. azathioprine en 6-mercaptopurine bij CU) of immunomodulerende therapieën die gebruikt worden voor de behandeling van MS en CU. Gelijktijdig gebruik van ozanimod met een van deze therapieën zal naar verwachting het risico op immunosuppressie verhogen en moet worden vermeden.

In klinisch onderzoek naar CU was gelijktijdig gebruik van corticosteroïden toegestaan en leek dit geen invloed te hebben op de veiligheid of werkzaamheid van ozanimod, hoewel de langetermijn gegevens over gelijktijdig gebruik van ozanimod en corticosteroïden nog steeds beperkt zijn. Wanneer van immunosuppressiva naar ozanimod wordt overgeschakeld, dient rekening te worden gehouden met de halfwaardetijd en het werkingsmechanisme om een additief effect op het immuunsysteem te vermijden en tegelijk het risico op reactivering van de ziekte zoveel mogelijk te beperken.
Behandeling met ozanimod kan doorgaans onmiddellijk na stopzetting van interferon (IFN) of glatirameer worden ingesteld.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

PML is een opportunistische virale infectie van de hersenen, die veroorzaakt wordt door het John Cunningham-virus (JCV), die voornamelijk voorkomt bij patiënten die immuungecompromitteerd zijn en die tot de dood of ernstige invaliditeit kan leiden. PML is gemeld bij patiënten die werden behandeld met ozanimod (zie rubriek 4.8). PML veroorzaakt door een JCV-infectie is in verband gebracht met een aantal risicofactoren (bijv. polytherapie met immunosuppressiva, ernstig immuungecompromitteerde patiënten). Kenmerkende symptomen die gepaard gaan met PML zijn van diverse aard, verergeren in de loop van dagen tot weken en bestaan onder andere uit progressieve zwakte aan één zijde van het lichaam of

onhandigheid van ledematen, visusstoornissen en veranderingen in het denken, het geheugen en de oriëntatie met verwardheid en veranderingen in persoonlijkheid als gevolg.

Artsen dienen waakzaam te zijn voor klinische symptomen of MRI-bevindingen die kunnen wijzen op PML. MRI-bevindingen kunnen duidelijk zijn voordat er sprake is van klinische klachten of verschijnselen. Bij een vermoeden van PML, moet de behandeling met ozanimod worden onderbroken totdat PML uitgesloten is. Als PML wordt bevestigd, moet de behandeling met ozanimod worden gestaakt.

Immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom (IRIS) is gemeld bij MS-patiënten die werden behandeld met S1P-receptormodulatoren, PML ontwikkelden en vervolgens stopten met de behandeling. IRIS manifesteert zich als een klinische achteruitgang in de toestand van de patiënt die snel kan verlopen, kan leiden tot ernstige neurologische complicaties of overlijden en vaak gepaard gaat met karakteristieke veranderingen op MRI. De tijd tot het optreden van IRIS bij patiënten met PML was meestal weken tot maanden na stopzetting van de S1P-receptormodulator. Er moet worden gecontroleerd op de ontwikkeling van IRIS en de bijbehorende ontsteking moet op gepaste manier worden behandeld.

Vaccinaties

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van vaccinaties bij patiënten die behandeld worden met ozanimod. Het gebruik van levende, verzwakte virusvaccins dient te worden vermeden tijdens en gedurende 3 maanden na de behandeling met ozanimod.

Indien vaccinatie met een levend, verzwakt vaccin noodzakelijk is, dient dit ten minste 1 maand vóór aanvang van de behandeling met ozanimod te worden toegediend. Het wordt aanbevolen vóór aanvang van de behandeling met ozanimod patiënten zonder bewezen immuniteit voor varicellazostervirus (VZV) te vaccineren tegen VZV.

Huidneoplasmata

De helft van de neoplasmata die zijn gemeld met ozanimod in de gecontroleerde fase III-onderzoeken naar MS, bestond uit niet-melanome huidmaligniteiten. Basocellulair carcinoom was het meest voorkomende huidneoplasma en is met een vergelijkbare incidentie gemeld in de groep die ozanimod kreeg in combinatie (0,2%, 3 patiënten) en de groep die IFN β-1a kreeg (0,1%, 1 patiënt).

Bij patiënten die behandeld werden met ozanimod in gecontroleerde klinische onderzoeken naar CU had één patiënt (0,2%) plaveiselcelcarcinoom van de huid, in de inductieperiode, en één patiënt (0,4%) basaalcelcarcinoom, in de onderhoudsperiode. Er waren geen gevallen bij patiënten die placebo kregen.

Aangezien er een mogelijk risico op maligne huidtumoren bestaat, dienen patiënten die behandeld worden met ozanimod te worden gewaarschuwd zich niet zonder bescherming bloot te stellen aan zonlicht. Deze patiënten mogen geen gelijktijdige fototherapie met UV-B-straling of PUVA-fotochemotherapie krijgen.

Macula-oedeem

Bij gebruik van ozanimod is macula-oedeem met of zonder visuele symptomen waargenomen (zie rubriek 4.8) bij patiënten met vooraf bestaande risicofactoren of comorbide aandoeningen.

Patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis of diabetes mellitus of een onderliggende/gelijktijdige retinale aandoening lopen een verhoogd risico op macula-oedeem (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen bij patiënten met diabetes mellitus, uveïtis of een voorgeschiedenis van een retinale aandoening vóór aanvang van de behandeling met ozanimod een oftalmologisch onderzoek te verrichten en gedurende de behandeling controle-onderzoeken uit te voeren.

Oogheelkundige beoordeling moet worden uitgevoerd bij patiënten die visuele symptomen van macula-oedeem ervaren en, indien bevestigd, moet de behandeling met ozanimod worden stopgezet. Bij het beslissen of de behandeling met ozanimod na resolutie dient te worden hervat, dient rekening te worden gehouden met de mogelijke voordelen en risico's voor de individuele patiënt.

Posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES)

PRES is een syndroom dat gekenmerkt wordt door het plotseling ontstaan van ernstige hoofdpijn, verwardheid, insulten en verminderd gezichtsvermogen. De symptomen van PRES zijn doorgaans reversibel, maar kunnen tot een ischemische beroerte of hersenbloeding leiden. In gecontroleerd klinisch onderzoek naar MS met ozanimod is één geval van PRES gemeld bij een patiënt met Guillain-Barré-syndroom. Bij een vermoeden van PRES dient de behandeling met ozanimod te worden stopgezet.

Effecten op de bloeddruk

In gecontroleerde klinische onderzoeken naar MS en CU is hypertensie vaker gemeld bij patiënten die met ozanimod behandeld werden dan bij patiënten die met IFN β-1a intramusculair (i.m.) (MS) of placebo (CU) behandeld werden en patiënten die gelijktijdig ozanimod en SSRI's of SNRI's kregen (zie rubriek 4.8). Tijdens de behandeling met ozanimod dient de bloeddruk regelmatig te worden gecontroleerd.

Respiratoire effecten

Ozanimod dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstige respiratoire aandoening, longfibrose of chronisch obstructieve longziekte.

Gelijktijdige geneesmiddelentoediening

Gelijktijdige toediening van remmers van monoamineoxidase (MAO), of een CYP2C8-inductor (rifampicine) met ozanimod wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wegens risico voor de foetus is ozanimod gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken. Vóór aanvang van de behandeling moeten vrouwen die zwanger kunnen worden, ingelicht worden over dit risico voor de foetus, moet van hen een negatieve zwangerschapstest zijn verkregen en moeten zij effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.3 en 4.6 en de informatie in de controlelijst voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg).

Terugkeer van ziekteactiviteit van MS na stopzetting van de behandeling met ozanimod

In zeldzame gevallen is na stopzetting van de behandeling met een andere S1P-receptormodulator melding gemaakt van ernstige exacerbatie van de ziekte, waaronder rebound van de ziekte. In het langdurige ozanimod-extensieonderzoek na permanente stopzetting van ozanimod, werd voor 3,3% van de patiënten een klinische terugval gerapporteerd. Geen van hen had ernstige exacerbatie van de ziekte of een ernstige toename van de invaliditeit. Patiënten moeten worden geobserveerd op terugkeer van ziekteactiviteit na stopzetting van de behandeling met ozanimod en zo nodig moet een gepaste behandeling worden ingesteld.

Na stopzetting van ozanimod in verband met PML, wordt aanbevolen om patiënten te controleren op de ontwikkeling van immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom (PML-IRIS) (zie 'Progressieve multifocale leuko-encefalopathie' hierboven).

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Kaliumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen ‘kaliumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Antineoplastische, immunomodulerende of niet-corticosteroïde immunosuppressieve therapieën

Antineoplastische, immunomodulerende of niet-corticosteroïde immunosuppressieve therapieën mogen niet gelijktijdig worden toegediend wegens het risico op additieve effecten op het immuunsysteem (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Vaccinatie

Tijdens de behandeling met ozanimod en tot 3 maanden daarna kunnen vaccinaties minder effectief zijn. Het gebruik van levende, verzwakte vaccins kan gepaard gaan met een risico op infecties en dient daarom tijdens de behandeling met ozanimod en tot 3 maanden daarna te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Effect van monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) op ozanimod

De kans op klinische interactie met MAO-remmers is niet onderzocht. Gelijktijdige toediening met monoamineoxidase-B-remmers (MAO-B-remmers) kan de blootstelling aan de belangrijkste actieve metabolieten echter verlagen, wat tot een verminderde klinische respons kan leiden. Gelijktijdige toediening van MAO-remmers (bijv. selegiline, fenelzine) met ozanimod wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Effect van CYP2C8-inductoren op ozanimod

Gelijktijdige toediening van 600 mg rifampicine (een sterke inductor van CYP3A en P-gp, en een matige inductor van CYP2C8) eenmaal daags bij *steady state* en een enkelvoudige dosis ozanimod van 0,92 mg verlaagde de blootstelling (AUC) aan de belangrijkste actieve metabolieten met ongeveer 60% door de inductie van CYP2C8, wat tot een verminderde klinische respons kan leiden. Gelijktijdige toediening van CYP2C8-inductoren (rifampicine) met ozanimod wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Effecten van ozanimod op geneesmiddelen die de hartfrequentie of atrioventriculaire geleiding verlagen (bijv. bètablokkers of calciumkanaalblokkers)

Bij gezonde proefpersonen leidde een enkelvoudige dosis ozanimod van 0,23 mg met 80 mg propranolol met verlengde afgifte eenmaal daags of 240 mg diltiazem eenmaal daags bij *steady state* niet tot aanvullende klinisch betekenisvolle veranderingen van de hartfrequentie of van de PQ-tijd in vergelijking met hetzij propranolol hetzij diltiazem alleen. Voorzichtigheid is geboden wanneer ozanimod wordt ingesteld bij patiënten die behandeld worden met een bètablokker of een calciumkanaalblokker (zie rubriek 4.4). Patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken voor de behandeling van bradycardie of aritmie (die in verband zijn gebracht met gevallen van torsade de pointes bij patiënten met bradycardie) zijn niet onderzocht met betrekking tot ozanimod.

Effect van CYP2C8-remmers op ozanimod

Gelijktijdige toediening van 600 mg gemfibrozil (een sterke remmer van CYP2C8) tweemaal daags bij *steady state* en een enkelvoudige dosis ozanimod van 0,46 mg verhoogde de blootstelling (AUC) aan de belangrijkste actieve metabolieten met ongeveer 47% tot 69%. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van ozanimod met sterke CYP2C8-remmers (bijv. gemfibrozil, clopidogrel).

Effect van remmers van *breast cancer resistance protein* (BCRP) op ozanimod

Gelijktijdige toediening van ozanimod met ciclosporine, een sterke BCRP-remmer, had geen effect op de blootstelling aan ozanimod en de belangrijkste metabolieten (CC112273 en CC1084037).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Zeposia is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3). Vóór aanvang van de behandeling van vrouwen die zwanger kunnen worden, moet daarom een negatieve zwangerschapstest zijn verkregen en met gepaste tussenpozen worden herhaald. Er dient advies te worden verstrekt over het risico voor de foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met ozanimod en gedurende 3 maanden na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Specifieke maatregelen zijn ook opgenomen in de controlelijst voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Deze maatregelen moeten worden geïmplementeerd voordat ozanimod wordt voorgeschreven aan vrouwelijke patiënten en tijdens de behandeling.

Wanneer de behandeling met ozanimod wordt stopgezet om een zwangerschap te plannen, dient rekening te worden gehouden met een mogelijke terugkeer van ziekteactiviteit (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ozanimod bij zwangere vrouwen.
Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, met inbegrip van foetale sterfte en afwijkingen, in het bijzonder bloedvatafwijkingen, gegeneraliseerd oedeem (anasarca) en afwijkende positie van de testes en wervels (zie rubriek 5.3). Het is bekend dat sfingosine-1-fosfaat betrokken is bij de vorming van de bloedvaten tijdens de embryogenese (zie rubriek 5.3).

Daarom is Zeposia gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). De behandeling met Zeposia dient 3 maanden vóór het plannen van een zwangerschap te worden stopgezet (zie rubriek 4.4). Als een vrouw tijdens de behandeling zwanger wordt, moet de behandeling met Zeposia worden stopgezet. Medisch advies moet worden gegeven over het risico van schadelijke effecten voor de foetus als gevolg van de behandeling en echografische onderzoeken moeten plaatsvinden.

Borstvoeding

Ozanimod/metabolieten wordt/worden uitgescheiden in de melk van behandelde dieren tijdens het zogen (zie rubriek 5.3). Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen van ozanimod/metabolieten bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, mogen vrouwen die ozanimod krijgen geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij de mens. Bij dieronderzoek zijn geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Zeposia heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn nasofaryngitis (12,3%), alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd (5%), en gammaglutamyltransferase (GGT) verhoogd (5,4%). Aanvang van de behandeling met ozanimod kan leiden tot voorbijgaande bradycardie die meestal hersteld is aan het einde van de eerste week. Andere ernstige bijwerkingen zijn onder andere ernstige opportunistische infecties (PML is gemeld bij patiënten die werden behandeld met ozanimod), macula-oedeem (zie rubriek 4.4), hypertensie en zeldzame gevallen van significant leverletsel (zie rubriek 4.4).

De bijwerkingen die het vaakst tot stopzetting van de behandeling leidden, waren gerelateerd aan verhogingen van leverenzymen (1,1%) in de klinische onderzoeken naar MS. In de gecontroleerde klinische onderzoeken naar CU leidden verhogingen van leverenzymen bij 0,4% van de patiënten tot stopzetting van de behandeling.
Het algehele veiligheidsprofiel was vergelijkbaar voor patiënten met multipele sclerose en patiënten met colitis ulcerosa.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die zijn waargenomen bij met ozanimod behandelde patiënten in klinische onderzoeken naar MS en CU en door ervaring na het in de handel brengen, inclusief spontane meldingen, worden hieronder weergegeven volgens systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie per bijwerking. Binnen iedere SOC en frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.
De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000).

Tabel 2: Bijwerkingen

SOC	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Nasofaryngitis
	Vaak	Faryngitis
		Virale luchtweginfectie*****
		Urineweginfectie*,*****
		Herpes zoster*****
		Herpes simplex*****
	Zelden	Progressieve multifocale leuko-encefalopathie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Lymfopenie*****
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid (waaronder rash en urticaria*)
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Oogaandoeningen	Soms	Macula-oedeem**
Hartaandoeningen	Vaak	Bradycardie*,*****
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie*†,*****
		Orthostatische hypotensie
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Alanineaminotransferase verhoogd*****
		Gammaglutamyltransferase verhoogd*****
		Bloedbilirubine verhoogd*****
	Zelden	Leverletsel****
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Perifeer oedeem
Onderzoeken	Vaak	Longfunctietest abnormaal***,*****

*Ten minste een van deze bijwerkingen werd gemeld als zijnde van ernstige aard
† Omvat hypertensie, essentiële hypertensie en verhoogde bloeddruk (zie rubriek 4.4).
** voor patiënten met vooraf bestaande factoren (zie rubriek 4.4)
*** met inbegrip van longfunctietest verlaagd, spirometrie abnormaal, geforceerde vitale longcapaciteit verlaagd, koolmonoxide-diffusievermogen verlaagd, geforceerd expiratoir volume verlaagd
**** Bijwerkingen gemeld na het in de handel brengen
***** zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Leverenzymen verhoogd
In klinische onderzoeken naar MS kwamen verhogingen van ALAT tot 5 maal de ULN of meer voor bij 1,6% van de met 0,92 mg ozanimod behandelde patiënten en bij 1,3% van de patiënten die IFN β-1a i.m. kregen. Verhogingen van 3 maal de ULN of meer kwamen voor bij 5,5% van de met ozanimod behandelde patiënten en bij 3,1% van de patiënten die IFN β-1a i.m. kregen. De mediane tijd tot een verhoging van 3 maal de ULN bedroeg 6 maanden. Bij de meeste patiënten (79%) werd de behandeling met ozanimod voortgezet, waarbij de waarden binnen ongeveer 2 - 4 weken tot < 3 maal de ULN normaliseerden. Ozanimod werd stopgezet wegens een bevestigde verhoging van meer dan 5 maal de ULN. Het percentage patiënten bij wie de behandeling wegens verhogingen van leverenzymen werd stopgezet, was in totaal 1,1% van de met 0,92 mg ozanimod behandelde MS-patiënten en 0,8% van de met IFN beta-1a i.m. behandelde patiënten.

In klinische onderzoeken naar CU kwamen in de inductieperiode verhogingen van ALAT tot 5 maal de ULN of meer voor bij 0,9% van de met 0,92 mg ozanimod behandelde patiënten en bij 0,5% van de patiënten die placebo kregen, en in de onderhoudsperiode kwamen er verhogingen voor bij respectievelijk 0,9% en geen van de patiënten. In de inductieperiode kwamen verhogingen van ALAT tot 3 maal de ULN of meer voor bij 2,6% van de met 0,92 mg ozanimod behandelde CU-patiënten en bij 0,5% van de patiënten die placebo kregen, en in de onderhoudsperiode kwamen deze verhogingen voor bij respectievelijk 2,3% en geen van de patiënten. In gecontroleerde en niet-gecontroleerde klinische onderzoeken naar CU werd bij de meeste patiënten (96%) met een ALAT-waarde van meer dan 3 maal de ULN de behandeling met ozanimod voortgezet, waarbij de waarden binnen ongeveer 2 tot 4 weken normaliseerden tot minder dan 3 maal de ULN.

Het percentage patiënten bij wie de behandeling wegens verhoging van leverenzymen werd stopgezet, was in totaal 0,4% van de met 0,92 mg ozanimod behandelde patiënten en 0% (geen enkele patiënt) van de patiënten die placebo kregen in de gecontroleerde klinische onderzoeken naar CU.

Ernstig leverletsel is gemeld na het in de handel brengen (zie rubriek 4.4).

Bradyaritmie
Na toediening van de startdosis van 0,23 mg ozanimod trad de grootste gemiddelde verlaging van de hartfrequentie in zittende/liggende positie ten opzichte van de uitgangssituatie op in uur 5 op dag 1 (verlaging van 1,2 slagen/min in klinische onderzoeken naar MS en 0,7 slagen/min in klinische onderzoeken naar CU); de uitgangswaarde werd opnieuw benaderd in uur 6. Bij voortzetting van de dosisverhoging waren er geen klinisch relevante verlagingen van de hartfrequentie.

In klinische onderzoeken naar MS is bradycardie op de dag van aanvang van de behandeling (dag 1) bij 0,5% van de met ozanimod behandelde patiënten en bij 0% van de met IFN β-1a i.m. behandelde patiënten gemeld. Na dag 1 bedroeg de incidentie van bradycardie 0,8% voor ozanimod versus 0,7% voor IFN β-1a i.m. (zie rubriek 5.1). Patiënten bij wie bradycardie optrad, waren over het algemeen asymptomatisch. Hartfrequenties lager dan 40 slagen per minuut zijn niet waargenomen.

In klinische onderzoeken naar MS werd eerstegraads atrioventriculair hartblok gemeld bij 0,6% (5/882) van de met ozanimod behandelde patiënten versus 0,2% (2/885) bij met IFN β-1a i.m. behandelde patiënten. Van de gevallen die bij gebruik van ozanimod zijn gemeld, werden er 0,2% op dag 1 en 0,3% na dag 1 gemeld.

In klinische onderzoeken naar CU werd, tijdens de inductieperiode, bradycardie op de dag van aanvang van de behandeling (dag 1) bij 0,2% van de met ozanimod behandelde patiënten en bij geen van de met placebo behandelde patiënten gemeld. Na dag 1 werd bradycardie gemeld bij 0,2% van de met ozanimod behandelde patiënten. Tijdens de onderhoudsperiode werd bradycardie niet gemeld.

Verhoogde bloeddruk
In klinische onderzoeken naar MS trad er bij met ozanimod behandelde patiënten een gemiddelde verhoging van de systolische druk op van ongeveer 1 – 2 mmHg in vergelijking met IFN β-1a i.m. en een verhoging van de diastolische druk van ongeveer 1 mmHg in vergelijking met IFN β-1a i.m. De verhoging van de systolische druk werd voor het eerst vastgesteld ongeveer 3 maanden na aanvang van de behandeling en bleef stabiel gedurende de behandeling.
Hypertensiegerelateerde voorvallen (hypertensie, essentiële hypertensie en bloeddruk verhoogd) zijn als bijwerking gemeld bij 4,5% van de met 0,92 mg ozanimod behandelde patiënten en bij 2,3% van de met IFN β-1a i.m. behandelde patiënten.

In klinische onderzoeken naar CU hadden met ozanimod behandelde patiënten tijdens de inductieperiode een gemiddelde verhoging van de systolische bloeddruk van 1,4 mm Hg ten opzichte van placebo (3,7 t.o.v. 2,3 mm Hg) en een gemiddelde verhoging van de diastolische bloeddruk van 1,7 mm Hg ten opzichte van placebo (2,3 t.o.v. 0,6 mm Hg). Tijdens de onderhoudsperiode hadden met ozanimod behandelde patiënten een gemiddelde verhoging van de systolische bloeddruk van 3,6 mm Hg ten opzichte van placebo (5,1 t.o.v. 1,5 mm Hg) en een gemiddelde verhoging van de diastolische bloeddruk van 1,4 mm Hg ten opzichte van placebo (2,2 t.o.v. 0,8 mm Hg).

Hypertensie werd als bijwerking gemeld bij 1,2% van de met 0,92 mg ozanimod behandelde patiënten en bij geen enkele met placebo behandelde patiënt in de inductieperiode. In de onderhoudsperiode werd hypertensie gemeld bij 2,2% van de patiënten in elke behandelingsgroep. Hypertensieve crisis werd gemeld bij twee patiënten die ozanimod kregen, die zonder onderbreking van de behandeling herstelden, en bij één patiënt die placebo kreeg.

Afname van het aantal lymfocyten in het bloed
In klinische onderzoeken naar MS had 3,3% van de patiënten en in klinische onderzoeken naar CU had 3% van de patiënten een lymfocytentelling van minder dan 0,2 x 10^9/l. Bij voortzetting van de behandeling met ozanimod normaliseerden deze waarden doorgaans tot meer dan 0,2 x 10^9/l.

Infecties
In klinische onderzoeken naar MS was het totale infectiepercentage (35%) bij gebruik van 0,92 mg ozanimod vergelijkbaar met dat bij gebruik van IFN β-1a i.m. Het totale percentage ernstige infecties was vergelijkbaar voor ozanimod (1%) en IFN β-1a i.m. (0,8%) in onderzoeken naar MS.

In klinische onderzoeken naar CU waren, tijdens de inductieperiode, het totale infectiepercentage en percentage ernstige infecties bij patiënten die werden behandeld met ozanimod of placebo vergelijkbaar (respectievelijk 9,9% versus 10,7% en 0,8% versus 0,4%). Tijdens de onderhoudsperiode was het totale infectiepercentage bij met ozanimod behandelde patiënten hoger dan bij met placebo behandelde patiënten (23% versus 12%) en was het percentage ernstige infecties vergelijkbaar (0,9% versus 1,8%).

Ozanimod verhoogde het risico op herpesinfecties, bovensteluchtweginfecties en urineweginfecties.

Herpesinfecties
In klinische onderzoeken naar MS is herpes zoster als bijwerking gemeld bij 0,6% van de met 0,92 mg ozanimod behandelde patiënten en bij 0,2% van de met IFN β-1a i.m. behandelde patiënten.

In klinische onderzoeken naar CU is herpes zoster in de inductieperiode gemeld bij 0,4% van de patiënten die 0,92 mg ozanimod kregen en bij geen enkele patiënt die placebo kreeg. In de onderhoudsperiode is herpes zoster gemeld bij 2,2% van de patiënten die 0,92 mg ozanimod kregen en bij 0,4% van de patiënten die placebo kregen. Geen enkel geval was ernstig of verspreid.

Ademhalingsstelsel
Tijdens de behandeling met ozanimod zijn geringe dosisafhankelijke afnames van het geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (*forced expiratory volume in 1 second*, FEV1) en de geforceerde vitale longcapaciteit (*forced vital capacity*, FVC) waargenomen. In maand 3 en maand 12 van de behandeling in de klinische onderzoeken naar MS bedroegen de mediane veranderingen in FEV1 (FVC) ten opzichte van de uitgangssituatie in de groep die 0,92 mg ozanimod kreeg respectievelijk -0,07 l en -0,1 l (-0,05 l en -0,065 l) terwijl er in de groep die IFN ß-1a kreeg kleinere veranderingen ten opzichte van de uitgangssituatie werden waargenomen (FEV1: -0,01 l en -0,04 l, FVC: 0,00 l en -0,02 l).

Vergelijkbaar met de klinische onderzoeken naar MS werden in de klinische onderzoeken naar CU in de inductieperiode geringe gemiddelde

verlagingen in de longfunctietests waargenomen met ozanimod in vergelijking met placebo (FEV1 en FVC). Bij meer langdurige behandeling met ozanimod in de onderhoudsperiode waren er geen verdere verlagingen en deze geringe veranderingen in longfunctietests waren reversibel bij patiënten die opnieuw gerandomiseerd werden naar placebo.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Patiënten die een overdosis ozanimod hebben ingenomen, dienen gecontroleerd te worden op klachten en verschijnselen van bradycardie, mogelijk met monitoring gedurende de nacht. De hartfrequentie en bloeddruk dienen regelmatig gecontroleerd te worden, en er dienen ECG's te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4 en 5.1). De verlaging van de hartfrequentie als gevolg van ozanimod kan worden omgekeerd door parenteraal toegediende atropine of isoprenaline.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, sfingosine-1-fosfaat (S1P) receptormodulatoren, ATC-code: L04AE02

Werkingsmechanisme

Ozanimod is een sterke modulator van de sfingosine-1-fosfaatreceptor (S1P-receptormodulator) die met hoge affiniteit bindt aan sfingosine-1-fosfaatreceptor 1 en 5. Ozanimod vertoont minimale of geen activiteit op $S1P_2$, $S1P_3$ en $S1P_4$. *In vitro* vertoonden ozanimod en de actieve metabolieten ervan een vergelijkbare werking en selectiviteit voor $S1P_1$ en $S1P_5$. Het mechanisme waarmee ozanimod zijn therapeutische effecten bij MS en CU uitoefent, is niet bekend, maar kan te maken hebben met een verminderde migratie van lymfocyten naar het centraal zenuwstelsel (CZS) en de darmen.

De door ozanimod geïnduceerde afname van het aantal lymfocyten in de perifere circulatie heeft differentiële effecten op de subpopulaties van leukocyten, met grotere afnames van cellen die betrokken zijn bij de adaptieve immuunrespons. Ozanimod heeft een minimale impact op cellen die betrokken zijn bij de aangeboren immuunrespons, die bijdragen aan de immuunbewaking.

Bij de mens wordt ozanimod uitgebreid gemetaboliseerd tot een aantal circulerende actieve metabolieten, waaronder twee belangrijke metabolieten (zie rubriek 5.2). Bij de mens zijn ozanimod (6%) en de twee belangrijkste metabolieten, CC112273 (73%) en CC1084037 (15%), verantwoordelijk voor ongeveer 94% van de totale blootstelling aan circulerende werkzame stoffen (zie rubriek 5.2).

Farmacodynamische effecten

Afname van het aantal lymfocyten in perifeer bloed
In klinische onderzoeken naar MS met een actieve controle en placebogecontroleerde klinische onderzoeken naar CU nam het gemiddelde aantal lymfocyten na 3 maanden af tot ongeveer 45% van de uitgangswaarde (gemiddeld aantal lymfocyten in bloed ongeveer 0,8 x 10^9/l) en bleef het stabiel gedurende de behandeling met ozanimod. Na stopzetting van de behandeling met 0,92 mg ozanimod bedroeg de mediane tijd tot normalisatie van het aantal lymfocyten in perifeer bloed ongeveer 30 dagen, waarbij ongeveer 80% tot 90% van de patiënten een normale waarde bereikte binnen 3 maanden (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Afname van fecaal calprotectine (FCP)
Bij patiënten met CU resulteerde de behandeling met ozanimod tijdens de inductieperiode in een verlaging van de ontstekingsmarker fecaal calprotectine (FCP), die vervolgens behouden bleef gedurende de onderhoudsperiode.

Hartfrequentie en hartritme
Ozanimod kan bij aanvang van de toediening een voorbijgaande verlaging van de hartfrequentie veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8). Dit negatief chronotropisch effect houdt op mechanistische wijze verband met de activering van G-proteïnegekoppelde inwaarts gelijkrichtende kaliumkanalen (GIRK-kanalen) via stimulatie van de $S1P_1$-receptor door ozanimod en zijn actieve metabolieten, wat leidt tot cellulaire hyperpolarisatie en verminderde exciteerbaarheid waarbij een maximaal effect op de hartfrequentie binnen 5 uur na toediening wordt waargenomen. Vanwege zijn functionele antagonisme op $S1P_1$-receptoren, desensitiseert een dosisverhogingsschema met 0,23 mg ozanimod gevolgd door opeenvolgend 0,46 mg en 0,92 mg GIRK-kanalen met succes totdat de onderhoudsdosis is bereikt. Bij voortzetting van de toediening van ozanimod na de periode van dosisverhoging bereikt de hartfrequentie opnieuw de uitgangswaarde.

Kans op verlenging van de QT-tijd
In een gerandomiseerd, grondig QT-onderzoek met positieve en placebocontrole, waarin gedurende een periode van 14 dagen werd gebruikgemaakt van een dosisverhogingsschema bestaande uit 0,23 mg per dag gedurende 4 dagen, 0,46 mg per dag gedurende 3 dagen, 0,92 mg per dag gedurende 3 dagen en 1,84 mg per dag gedurende 4 dagen toegediend aan gezonde proefpersonen, zijn geen aanwijzingen van een

verlengde QTc-tijd waargenomen, zoals blijkt uit de bovengrens van het eenzijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) die zich onder de 10 ms bevond. Een analyse van de concentratie-QTc-verhouding voor ozanimod en de belangrijkste actieve metabolieten, CC112273 en CC1084037, op basis van gegevens afkomstig van een ander fase I-onderzoek, toonde voor een QTc afgeleid van een model (gecorrigeerd voor placebo en de uitgangswaarden) een bovengrens van het 95%-BI onder 10 ms bij een maximale concentratie die bereikt werd met doses ozanimod ≥ 0,92 mg eenmaal daags.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Multipele sclerose
Ozanimod is onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy klinische fase 3-onderzoeken met parallelle groepen met een actieve controle, met een vergelijkbare opzet en eindpunten, bij patiënten met relapsing remitting MS (RRMS). Onderzoek 1 (SUNBEAM) was een 1 jaar durend onderzoek waarin patiënten de toegewezen behandeling na maand 12 voortzetten totdat de laatst opgenomen patiënt het onderzoek had voltooid. Onderzoek 2 (RADIANCE) was een 2 jaar durend onderzoek.

Ozanimod werd eenmaal daags oraal toegediend in een dosis van 0,92 mg en 0,46 mg, met een startdosis van 0,23 mg op dag 1 - 4, vervolgens een dosisverhoging naar 0,46 mg op dag 5 - 7, en daarna de toegewezen dosis op dag 8 en verder. De dosis IFN β-1a, de actieve comparator, bedroeg 30 µg, eenmaal per week intramusculair toegediend.

In beide onderzoeken werden patiënten opgenomen die een actieve ziekte hadden, gedefinieerd als in het voorgaande jaar ten minste één recidief hebben doorgemaakt, of één recidief in de voorgaande twee jaar met bewijs van ten minste één met gadolinium aangekleurde (*gadolinium-enhancing*, GdE) laesie in het voorgaande jaar, en die een score van 0 tot 5,0 hadden op de *Expanded Disability Status Scale* (EDSS-schaal).

Neurologische beoordelingen werden uitgevoerd in de uitgangssituatie, om de 3 maanden en op het moment van een vermoedelijk recidief. MRI-scans werden uitgevoerd in de uitgangssituatie (onderzoek 1 en 2), na 6 maanden (SUNBEAM), na 1 jaar (onderzoek 1 en 2) en na 2 jaar (RADIANCE).

De primaire uitkomstmaat van SUNBEAM en RADIANCE was het aantal recidieven op jaarbasis (*annualised relapse rate*, ARR) in een behandelperiode (ten minste 12 maanden) voor SUNBEAM en 24 maanden voor RADIANCE. De belangrijkste secundaire uitkomstmaten waren 1) het aantal nieuwe of vergrote T2-hyperintense laesies op een MRI-scan in een periode van 12 en 24 maanden; 2) het aantal GdE-aangekleurde laesies op een T1-gewogen MRI-scan na 12 en 24 maanden; en 3) de tijd tot bevestigde progressie van invaliditeit, gedefinieerd als een toename van ten minste 1 punt op de EDSS-schaal ten opzichte van de uitgangssituatie gedurende 12 weken. Een bevestigde progressie van de invaliditeit werd prospectief beoordeeld in een gepoolde analyse van onderzoek 1 en 2.

In het SUNBEAM-onderzoek werden 1.346 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met 0,92 mg ozanimod (n = 447), 0,46 mg ozanimod (n = 451) of IFN β-1a i.m. (n = 448); 94% van de met 0,92 mg ozanimod behandelde patiënten, 94% van de met 0,46 mg ozanimod behandelde patiënten en 92% van de met IFN β-1a i.m. behandelde patiënten voltooiden het onderzoek. In het RADIANCE-onderzoek werden 1.313 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met 0,92 mg ozanimod (n = 433), 0,46 mg ozanimod (n = 439) of IFN β-1a i.m. (n = 441); 90% van de met 0,92 mg ozanimod behandelde patiënten, 85% van de met 0,46 mg ozanimod behandelde patiënten en 85% van de met IFN β-1a i.m. behandelde patiënten voltooiden het onderzoek. De patiënten in beide onderzoeken hadden een gemiddelde leeftijd van 35,5 jaar (uitersten: 18-55 jaar), 67% waren vrouwen en de gemiddelde tijd sinds het optreden van de eerste MS-symptomen bedroeg 6,7 jaar. De mediane EDSS-score in de uitgangssituatie was 2,5; ongeveer een derde van de patiënten had een ziektemodificerende therapie (*disease-modifying therapy*, DMT) ontvangen, voornamelijk met interferon of glatirameeracetaat. In de uitgangssituatie was het gemiddelde aantal recidieven in het voorgaande jaar 1,3 en 45% van de patiënten had een of meer GdE-aangekleurde laesies op een T1-gewogen opname (gemiddelde 1,7).

De resultaten voor SUNBEAM en RADIANCE zijn weergegeven in Table 3. De werkzaamheid is aangetoond voor 0,92 mg ozanimod, en het dosiseffect dat werd waargenomen voor de eindpunten van het onderzoek is opgenomen in Tabel 3. Het bewijs voor de werkzaamheid van 0,46 mg was minder robuust, aangezien deze dosis in RADIANCE geen significant effect liet blijken voor het primaire eindpunt wanneer rekening wordt gehouden met de negatieve binomiale modelstrategie van voorkeur.

Tabel 3: Belangrijkste klinische en MRI-eindpunten bij RMS-patiënten in onderzoek 1 (SUNBEAM) en onderzoek 2 (RADIANCE)

Eindpunten	SUNBEAM (≥ 1 jaar)*		RADIANCE (2 jaar)	
	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 eindpunten				
Aantal recidieven op jaarbasis (primaire eindpunt) Relatieve reductie	0,181	0,350	0,172	0,276
	48% (p < 0,0001)		38% (p < 0,0001)	
Recidiefvrij percentage**	78% *(p = 0,0002)*[1]	66%	76% *(p = 0,0012)*[1]	64%
Percentage met bevestigde progressie van invaliditeit na 3 maanden†[2] Hazardratio (95%-BI)	7,6% voor ozanimod t.o.v. 7,8% voor IFN β-1a i.m. 0,95 (0,679; 1,330)			
Percentage met bevestigde progressie van invaliditeit na 6 maanden†[2]# Hazardratio (95%-BI)	5,8% voor ozanimod t.o.v. 4,0% voor IFN β-1a i.m. 1,413 (0,922; 2,165)			
MRI-eindpunten				
Gemiddeld aantal nieuwe of vergrote T2-hyperintense laesies per MRI[3] Relatieve reductie	1,465	2,836	1,835	3,183
	48% (p < 0,0001)		42% (p < 0,0001)	
Gemiddeld aantal T1-Gd-aangekleurde laesies[4] Relatieve reductie	0,160	0,433	0,176	0,373
	63% (p < 0,0001)		53% (p = 0,0006)	

* De gemiddelde duur bedroeg 13,6 maanden
** Nominale p-waarde voor eindpunten die niet zijn opgenomen in de hiërarchische test en niet zijn aangepast voor multipliciteit
† Progressie van invaliditeit gedefinieerd als een toename van 1 punt op de EDSS-schaal die 3 maanden of 6 maanden later is bevestigd
# In een *post-hoc* analyse van bevestigde progressie van invaliditeit gedurende 6 maanden, waarin gegevens waren opgenomen van het open-label extensieonderzoek (onderzoek 3), was de hazardratio (95%-BI) 1,040 (0,730, 1,482)
[1] Log-rank-toets
[2] Prospectief geplande, gepoolde analyse van onderzoek 1 en 2
[3] Over een periode van 12 maanden voor onderzoek 1 en over een periode van 24 maanden voor onderzoek 2
[4] Na 12 maanden voor onderzoek 1 en na 24 maanden voor onderzoek 2

In het SUNBEAM- en het RADIANCE-onderzoek leidde de behandeling met 0,92 mg ozanimod tot een afname van de gemiddelde procentuele verandering in genormaliseerd hersenvolume ten opzichte van de uitgangssituatie vergeleken met IFN bèta-1a i.m. (respectievelijk -0,41% vergeleken met -0,61%, en -0,71% vergeleken met -0,94%, nominale p-waarde < 0,0001 voor beide onderzoeken).

In de onderzoeken werden patiënten met actieve ziekte, zoals gedefinieerd aan de hand van klinische kenmerken en kenmerken zichtbaar op beeldvorming, opgenomen die nog niet eerder en al wel eerder waren behandeld met DMT. *Post-hoc* analyses van patiëntenpopulaties met verschillende uitgangswaarden van ziekteactiviteit, waaronder actieve en zeer actieve ziekte, toonden aan dat de werkzaamheid van ozanimod op klinische en beeldvormingseindpunten overeenstemde met die bij de algemene populatie.

Langetermijngegevens
Patiënten met RRMS die het SUNBEAM-onderzoek, RADIANCE-onderzoek, fase II-extensieonderzoek of fase I farmacokinetiek-/farmacodynamiek-onderzoek voltooiden, konden worden opgenomen in een open-label extensie (onderzoek 3 - DAYBREAK) en kregen eenmaal daags 0,92 mg ozanimod om de veiligheid en werkzaamheid van ozanimod op de lange termijn te onderzoeken. In totaal zijn in DAYBREAK 2.494 deelnemers eenmaal daags behandeld met 0,92 mg ozanimod (736 patiënten stapten over van wekelijks 30 µg interferon beta-1a IM, 877 stapten over van eenmaals daags 0,46 mg ozanimod en 881 gingen verder met eenmaal daags 0,92 mg ozanimod) met een mediane behandelduur van 68 maanden tot maximaal 81 maanden. De aangepaste ARR voor alle proefpersonen over de behandelperiode was 0,098 (95%-BI: 0,082; 0,117) waarbij 69,1% van de patiënten geen terugval kreeg. De deelnemers die in DAYBREAK verdergingen met 0,92 mg ozanimod hadden een ARR van 0,090 (95%-BI: 0,073; 0,111). Bij in totaal 379 (15,2%) proefpersonen was er gedurende het onderzoek sprake van een bevestigde progressie van de invaliditeit na 6 maanden.

Colitis ulcerosa
De werkzaamheid en veiligheid van ozanimod zijn onderzocht in twee multicenter-, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken [TRUENORTH-I (inductieperiode) en TRUENORTH-M (onderhoudsperiode)] met volwassen patiënten, jonger dan 75 jaar, met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa. TRUENORTH-I werd uitgevoerd bij patiënten die in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd werden naar behandeling met 0,92 mg ozanimod of placebo. De 10 weken durende inductieperiode (TRUENORTH-I) werd gevolgd door een 42 weken durende, onderhoudsperiode met gerandomiseerde stopzetting (TRUENORTH-M) zodat de behandeling in totaal 52 weken duurde. Ozanimod werd

toegediend als monotherapie (d.w.z. zonder gelijktijdig gebruik van biologische geneesmiddelen en niet-corticosteroïde immunosuppressiva) voor CU. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over CU-patiënten ≥ 65 jaar.

In het onderzoek werden patiënten opgenomen met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa in de uitgangssituatie (week 0) gedefinieerd als een Mayo-score van 6 tot 12, met een Mayo-subscore voor endoscopie ≥ 2.

TRUENORTH-I (inductieonderzoek)
In TRUENORTH-I werden de patiënten gerandomiseerd naar behandeling met hetzij 0,92 mg ozanimod eenmaal daags oraal toegediend (n = 429) hetzij placebo (n = 216), beginnend met een dosistitratie (zie rubriek 4.2). De patiënten kregen vóór en tijdens de inductieperiode gelijktijdig een stabiele dosis aminosalicylaten (bijv. mesalazine 71%; sulfasalazine 13%) en/of orale corticosteroïden (33%).

Bij dertig procent (30%) van de patiënten was er sprake van onvoldoende respons op, verlies van respons of intolerantie voor tumornecrosefactorblokkers (TNF-blokkers). Van deze patiënten met eerdere biologische therapie kreeg 63% ten minste twee of meer biologische geneesmiddelen, waaronder TNF-blokkers; had 36% nooit een respons vertoond op ten minste één TNF-blokker; had 65% de respons op een TNF-blokker verloren; en kreeg 47% een integrinereceptorblokker (bijv. vedolizumab). Bij 41% van de patiënten was er sprake van geen respons op en/of intolerantie voor immunomodulatoren. In de uitgangssituatie hadden de patiënten een mediane Mayo-score van 9; 65% van de patiënten had een score lager dan of gelijk aan 9 en 35% had een score hoger dan 9.

Het primaire eindpunt was klinische remissie in week 10 en de belangrijkste secundaire eindpunten in week 10 waren klinische respons, endoscopische verbetering en mucosale genezing.

Zoals weergegeven in Tabel 4 bereikte een significant groter percentage van de met ozanimod behandelde patiënten klinische remissie, klinische respons, endoscopische verbetering en mucosale genezing in week 10 dan met placebo.

Tabel 4: Percentage patiënten die de werkzaamheidseindpunten hebben bereikt in de inductieperiode van TRUENORTH-I (week 10)

	Ozanimod 0,92 mg (N = 429)		**Placebo (N = 216)**		**%[a] behandelings-verschil (95%-BI)**
	n	**%**	**n**	**%**	
Klinische remissie[b]	**79**	**18%**	**13**	**6%**	**12% (7,5; 17,2)[f]**
Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	66/299	22%	10/151	7%	
Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	13/130	10%	3/65	5%	
Klinische respons[c]	**205**	**48%**	**56**	**26%**	**22% (14,4; 29,3)[f]**
Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	157/299	53%	44/151	29%	
Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	48/130	37%	12/65	19%	
Endoscopische verbetering[d]	**117**	**27%**	**25**	**12%**	**16% (9,7; 21,7)[f]**
Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	97/299	32%	18/151	12%	
Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	20/130	15%	7/65	11%	
Mucosale genezing[e]	**54**	**13%**	**8**	**4%**	**9% (4,9; 12,9)[g]**
Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	47/299	16%	6/151	4%	
Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	7/130	5%	2/65	3%	

BI = betrouwbaarheidsinterval; TNF = tumornecrosefactor.
[a] Behandelingsverschil (gecorrigeerd voor stratificatiefactoren van eerdere blootstelling aan TNF-blokkers en gebruik van corticosteroïden in de uitgangssituatie).
[b] Klinische remissie is gedefinieerd als: subscore voor rectale bloeding (RBS) = 0, subscore voor ontlastingsfrequentie (SFS) ≤ 1 (en een afname van de SFS met ≥ 1 punt ten opzichte van de uitgangssituatie), en subscore voor endoscopie ≤ 1 punt zonder brosheid.

[c] Klinische respons is gedefinieerd als een afname met ≥ 2 punten en ≥ 35% van de Mayo-score met 9 punten ten opzichte van de uitgangssituatie, en een afname van de RBS met ≥ 1 punt ten opzichte van de uitgangssituatie of een absolute RBS ≤ 1 punt.
[d] Endoscopische verbetering is gedefinieerd als een endoscopische Mayo-score ≤ 1 punt zonder brosheid.
[e] Mucosale genezing is gedefinieerd als zowel een endoscopische Mayo-score ≤ 1 punt zonder brosheid en histologische remissie (Geboes-score < 2,0, wijzend op afwezigheid van neutrofielen in het cryptepitheel of in de lamina propria, geen toename van eosinofielen en geen destructie van crypten, erosies, ulceraties of granulatieweefsel).
[f] $p < 0,0001$.
[g] $p < 0,001$.

Subscores voor rectale bloeding (RBS) en ontlastingsfrequentie (SFS)
Bij met ozanimod behandelde patiënten werden er al in week 2 (d.w.z. 1 week na voltooiing van de vereiste dosistitratieperiode van 7 dagen) afnames waargenomen in de subscores voor rectale bloeding en ontlastingsfrequentie. Een nominaal significant groter percentage van de patiënten bereikte symptomatische remissie, gedefinieerd als RBS = 0 en SFS ≤ 1 en een afname ≥ 1 ten opzichte van de uitgangssituatie, met 0,92 mg ozanimod dan met placebo in week 5 (27% t.o.v. 15%) en in week 10 van de inductieperiode (37,5% t.o.v. 18,5%).

Bij patiënten met een afname van de SFS en/of RBS van ten minste 1 punt ten opzichte van de uitgangssituatie, maar die geen klinische respons of klinische remissie bereikten in week 10 van TRUENORTH-I, was het percentage met symptomatische remissie hoger na nog eens 5 weken behandeling met ozanimod, met name 21% (26/126). Bij deze patiënten bleef het percentage met symptomatische remissie toenemen gedurende nog eens 46 weken behandeling, met name 50% (41/82).

TRUENORTH-M (onderzoek naar onderhoudsbehandeling)
Om in het onderzoek naar onderhoudsbehandeling (TRUENORTH-M) gerandomiseerd te worden naar een behandeling dienden de patiënten 0,92 mg ozanimod te hebben gekregen en een klinische respons te hebben in week 10 van de inductieperiode. De patiënten konden opgenomen worden vanuit TRUENORTH-I of vanuit een groep die 0,92 mg ozanimod had gekregen in een open-label behandeling. De patiënten werden (opnieuw) gerandomiseerd op dubbelblinde wijze (1:1) naar behandeling met hetzij 0,92 mg ozanimod (n = 230) hetzij placebo (n = 227) gedurende 42 weken. De totale duur van het onderzoek bedroeg 52 weken, bestaande uit de inductie- en de onderhoudsperiode. De werkzaamheid werd beoordeeld in week 52. Bij gelijktijdige toediening van aminosalicylaten moest de dosis stabiel blijven tot en met week 52. Patiënten die gelijktijdig corticosteroïden kregen, dienden hun dosis af te bouwen bij het ingaan van de onderhoudsperiode.

Bij opname in het onderzoek was 35% van de patiënten in klinische remissie, werd 29% van de patiënten behandeld met corticosteroïden en was 31% van de patiënten eerder behandeld met TNF-blokkers.

Zoals weergegeven in Tabel 5 was het primaire eindpunt het percentage patiënten in klinische remissie in week 52. De belangrijkste secundaire eindpunten in week 52 waren het percentage patiënten met klinische respons, endoscopische verbetering, behoud van klinische remissie in week 52 bij de subgroep patiënten die 10 weken na de inductieperiode klinische remissie hadden bereikt, corticosteroïdvrije klinische remissie, mucosale genezing en duurzame klinische remissie.

Tabel 5: Percentage patiënten die de werkzaamheidseindpunten hebben bereikt in de onderhoudsperiode van TRUENORTH-M (in week 52)

	Ozanimod 0,92 mg (N = 230)		Placebo (N = 227)		% behandelings-verschil[a] (95%-BI)
	n	%	n	%	
Klinische remissie[b]	**85**	**37%**	**42**	**19%**	**19% (10,8; 26,4)[i]**
Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	63/154	41%	35/158	22%	
Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	22/76	29%	7/69	10%	
Klinische respons[c]	**138**	**60%**	**93**	**41%**	**19% (10,4; 28,0)[i]**
Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	96/154	62%	76/158	48%	
Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	42/76	55%	17/69	25%	
Endoscopische verbetering[d]	**105**	**46%**	**60**	**26%**	**19% (11,0; 27,7)[j]**
Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	77/154	50%	48/158	30%	
Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	28/76	37%	12/69	17%	
Behoud van klinische remissie in week 52 in de subgroep van patiënten met remissie in week 10[e]	**41/79**	**52%**	**22/75**	**29%**	**24% (9,1; 38,6)[k]**
Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	37/64	58%	19/58	33%	
Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	4/15	27%	3/17	18%	
Corticosteroïdvrije klinische remissie[f]	**73**	**32%**	**38**	**17%**	**15% (7,8; 22,6)[j]**
Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	55/154	36%	31/158	20%	
Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	18/76	24%	7/69	10%	
Mucosale genezing[g]	**68**	**30%**	**32**	**14%**	**16% (8,2; 22,9)[j]**
Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	51/154	33%	28/158	18%	
Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	17/76	22%	4/69	6%	
Duurzame klinische remissie[h]	**41**	**18%**	**22**	**10%**	**8% (2,8; 13,6)[l]**
Zonder eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	37/154	24%	19/158	12%	
Eerdere blootstelling aan TNF-blokkers	4/76	5%	3/69	4%	

BI = betrouwbaarheidsinterval; TNF = tumornecrosefactor.
[a] Behandelingsverschil (gecorrigeerd voor stratificatiefactoren van klinische remissie en gelijktijdig gebruik van corticosteroïden in week 10).
[b] Klinische remissie is gedefinieerd als: RBS = 0 punt en SFS ≤ 1 punt (en een afname van SFS met ≥ 1 punt ten opzichte van de uitgangssituatie) en subscore voor endoscopie ≤ 1 punt zonder brosheid.
[c] Klinische respons is gedefinieerd als: een afname van ≥ 2 punten en ≥ 35% op de Mayo-score met 9 punten ten opzichte van de uitgangssituatie, en een afname van de RBS met ≥ 1 punt ten opzichte van de uitgangssituatie of een absolute RBS ≤ 1 punt.
[d] Endoscopische verbetering is gedefinieerd als: subscore voor endoscopie ≤ 1 punt zonder brosheid.
[e] Behoud van remissie is gedefinieerd als klinische remissie in week 52 in de subgroep van patiënten die in klinische remissie waren in week 10.
[f] Corticosteroïdvrije remissie is gedefinieerd als klinische remissie in week 52 met een corticosteroïdvrije periode ≥ 12 weken.

[g] Mucosale genezing is gedefinieerd als endoscopische Mayo-score ≤ 1 punt zonder brosheid en histologische remissie (Geboes-score < 2,0, wijzend op afwezigheid van neutrofielen in het cryptepitheel of in de lamina propria, geen toename van eosinofielen en geen destructie van crypten, erosies, ulceraties of granulatieweefsel)
[h] Duurzame klinische remissie is gedefinieerd als klinische remissie in week 10 en in week 52 bij alle proefpersonen die zijn opgenomen in de onderhoudsperiode.
[i] p < 0,0001.
[j] p < 0,001.
[k] p = 0,0025.
[l] p = 0,0030.

Steroïdvrije mucosale genezing en steroïdvrije symptomatische remissie (2 componenten)
In vergelijking met patiënten die opnieuw gerandomiseerd werden naar placebo bereikte een significant groter percentage patiënten die continu behandeld werden met 0,92 mg ozanimod een corticosteroïdvrije (ten minste 12 weken) symptomatische remissie (42,2% voor ozanimod t.o.v. 30,4% voor placebo) en een corticosteroïdvrije (ten minste 12 weken) endoscopische verbetering (40,0% voor ozanimod t.o.v. 23,3% voor placebo) in week 52.

Histologische remissie in week 10 en week 52
Histologische remissie (gedefinieerd als Geboes-indexscore < 2,0 punten) werd beoordeeld in week 10 van TRUENORTH-I en in week 52 van TRUENORTH-M. In week 10 bereikte een significant groter percentage met 0,92 mg ozanimod behandelde patiënten histologische remissie (18%) in vergelijking met patiënten die placebo kregen (7%). In week 52 werd het behoud van dit effect waargenomen: het percentage patiënten in histologische remissie die met 0,92 mg ozanimod behandeld werden (34%) was significant hoger dan bij patiënten die placebo kregen (16%).

Langetermijngegevens
Patiënten die aan het einde van de inductieperiode geen klinische respons hadden bereikt, hun respons verloren in de onderhoudsperiode of het TRUENORTH-onderzoek voltooiden, kwamen in aanmerking voor opname in een open-label extensieonderzoek (OLE) waarin zij eenmaal daags 1 mg ozanimod kregen om de veiligheid en werkzaamheid van ozanimod op de lange termijn te beoordelen. In totaal namen 878 patiënten deel. 877 patiënten werden behandeld in de OLE-studie en 284 patiënten (32,3%) voltooiden de OLE-behandeling (week 238) met een mediane behandelduur van 35 maanden tot maximaal 89 maanden. Bij de patiënten die ten tijde van de OLE-opname klinische respons vertoonden, bleven de klinische resultaten die werden waargenomen in week 46 over het algemeen behouden tot en met week 238. Van de patiënten die de betreffende bezoeken hadden afgelegd, bereikte 73% klinische remissie in week 46 en behield 67% dit in week 238. 96% bereikte klinische respons in week 46 en 93% behield dit in week 238. Histologische remissie en mucosale genezing toonden een geleidelijke toename van respectievelijk 41% en 34% in week 46 tot 66% en 57% in week 238. Er werden geen nieuwe veiligheidsrisico's gevonden in deze extensie van het onderzoek bij patiënten met colitis ulcerosa.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ozanimod in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met MS en CU (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Ozanimod wordt bij de mens uitgebreid gemetaboliseerd tot een aantal circulerende actieve metabolieten, waaronder twee belangrijke actieve metabolieten, CC112273 en CC1084037, met een werking en selectiviteit voor $S1P_1$ en $S1P_5$ die vergelijkbaar zijn met die van de uitgangsstof. De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en de AUC voor ozanimod, CC112273 en CC1084037 namen proportioneel toe in het dosisbereik van 0,46 mg tot 0,92 mg ozanimod (0,5 tot 1 maal de aanbevolen dosis). Na toediening van meerdere doses zijn ozanimod (6%), CC112273 (73%) en CC1084037 (15%) verantwoordelijk voor ongeveer 94% van de totale blootstelling aan circulerende werkzame stoffen. Na toediening van een orale dosis van 0,92 mg eenmaal daags voor RRMS bedroegen de geometrisch gemiddelde [variatiecoëfficiënt (CV%)] C_{max} en $AUC_{0\text{-}24uur}$ bij *steady state* respectievelijk 231,6 pg/ml (37,2%) en 4.223 pg*uur/ml (37,7%) voor ozanimod, en respectievelijk 6.378 pg/ml (48,4%) en 132.861 pg*uur/ml (45,6%) voor CC112273. De C_{max} en de $AUC_{0\text{-}24uur}$ voor CC1084037 bedragen ongeveer 20% van die voor CC112273. De factoren die van invloed zijn op CC112273 gelden ook voor CC1084037, aangezien tussen deze metabolieten interconversie optreedt. Uit de farmacokinetische populatieanalyse bleek dat er geen betekenisvolle verschillen waren voor deze farmacokinetische parameters bij patiënten met recidiverende MS of CU.

Absorptie

De t_{max} van ozanimod is ongeveer 6-8 uur. De t_{max} van CC112273 is ongeveer 10 uur.
De toediening van ozanimod met een vetrijke, calorierijke maaltijd had geen effect op de blootstelling aan ozanimod (C_{max} en AUC). Daarom kan ozanimod onafhankelijk van maaltijden worden ingenomen.

Distributie

Het gemiddelde (CV%) schijnbare distributievolume van ozanimod (Vz/F) was 5.590 liter (27%), wat op een uitgebreide weefseldistributie wijst. De binding van ozanimod aan humane plasma-eiwitten bedraagt ongeveer 98,2%. De binding van CC112273 en CC1084037 aan humane plasma-eiwitten bedraagt respectievelijk ongeveer 99,8% en 99,3%.

Biotransformatie

Ozanimod wordt in grote mate gemetaboliseerd via meerdere biotransformatieroutes, waaronder aldehydedehydrogenase en alcoholdehydrogenase (ALDH/ADH), cytochroom-P450(CYP)-isovormen 3A4 en 1A1 en intestinale microflora. Geen enkel enzymsysteem is overheersend in het algehele metabolisme. Na herhaalde toediening overtreft de AUC van de twee belangrijkste actieve metabolieten, CC112273 en CC1084037, respectievelijk 13 maal en 2,5 maal de AUC van ozanimod. *In-vitro*-onderzoek heeft uitgewezen dat MAO-B verantwoordelijk is voor de vorming van CC112273 (via een intermediaire, minder belangrijke actieve metaboliet, RP101075), terwijl CYP2C8 en oxidoreductasen betrokken zijn bij het metabolisme van CC112273. CC1084037 wordt rechtstreeks uit CC112273 gevormd en ondergaat een reversibele omzetting tot CC112273. De interconversie tussen deze 2 actieve metabolieten wordt gemedieerd door carbonylreductasen (CBR), aldoketoreductase (AKR) 1C1/1C2, en/of 3β- en 11β-hydroxysteroïdedehydrogenase (HSD).

Eliminatie

De gemiddelde (CV%) schijnbare orale klaring van ozanimod bedroeg ongeveer 192 l/uur (37%). De gemiddelde (CV%) plasmahalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van ozanimod bedroeg ongeveer 21 uur (15%). De dynamische evenwichtstoestand (*steady state*) van ozanimod werd binnen 7 dagen bereikt, met een geschatte accumulatieratio van ongeveer 2 na herhaalde orale toediening van 0,92 mg eenmaal daags.

De modelgebaseerde gemiddelde (CV%) effectieve halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van CC112273 bedroeg ongeveer 11 dagen (104%) bij RMS-patiënten, met een gemiddelde (CV%) tijd tot *steady state* van ongeveer 45 dagen (45%) en een accumulatieratio van ongeveer 16 (101%), wat duidt op het overwicht van CC112273 ten opzichte van ozanimod. De plasmaspiegels van CC112273 en van de directe, interconverterende metaboliet, CC1084037, namen parallel af in de terminale fase, wat een soortgelijke $t_{1/2}$ voor beide metabolieten opleverde. Het bereiken van *steady state* en de accumulatieratio voor CC1084037 zijn naar verwachting vergelijkbaar met die van CC112273.

Na een enkelvoudige orale dosis [^{14}C]-ozanimod van 0,92 mg werd respectievelijk ongeveer 26% en 37% van de radioactiviteit teruggevonden in de urine en de feces, voornamelijk in de vorm van inactieve metabolieten. De concentraties ozanimod, CC112273 en CC1084037 in de urine waren verwaarloosbaar, wat erop wijst dat renale klaring geen belangrijke eliminatieroute is voor ozanimod, CC112273 en CC1084037.

Farmacokinetiek in specifieke patiëntengroepen

Nierfunctiestoornis
In een onderzoek gericht op nierfunctiestoornissen was de blootstelling ($AUC_{laatste}$) aan ozanimod en CC112273 na een enkelvoudige orale dosis ozanimod van 0,23 mg respectievelijk ongeveer 27% hoger en 23% lager bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (n = 8) dan bij patiënten met een normale nierfunctie (n = 8). Op basis van dit onderzoek had de nierfunctie geen klinisch belangrijke effecten op de farmacokinetiek van ozanimod of CC112273. Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis
In onderzoeken waarin enkelvoudige en meervoudige doses werden toegediend aan proefpersonen met een chronische leveraandoening had een lichte of matige chronische leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A of B) geen betekenisvol effect op de farmacokinetiek van ozanimod of de belangrijkste metaboliet, CC112273, op dag 1, dag 5 of dag 8 van de toediening. Na de dosisverhoging in het tweede onderzoek resulteerde de toediening van 0,92 mg ozanimod aan proefpersonen met een lichte of matige chronische leverfunctiestoornis in een toename van de gemiddelde ongebonden $AUC_{0\text{-laatste}}$ van CC112273 en CC1084037 (gemeten tot 64 dagen na toediening) met 99,64% tot 129,74% ten opzichte van gezonde proefpersonen in de controlegroep. Patiënten met een lichte of matige chronische leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A of B) wordt aanbevolen het schema voor dosisverhoging van 7 dagen te voltooien en vervolgens 0,92 mg om de andere dag in te nemen (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van ozanimod is niet beoordeeld bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Het gebruik is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) (zie rubriek 4.3).

Ouderen
Uit de farmacokinetische populatieanalyse bleek dat de blootstelling bij *steady state* (AUC) van CC112273 bij patiënten ouder dan 65 jaar ongeveer 3-4% hoger was dan bij patiënten van 45-65 jaar en 27% hoger dan bij volwassen patiënten jonger dan 45 jaar. Er is geen betekenisvol verschil in de farmacokinetiek bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van ozanimod bij pediatrische patiënten of adolescenten (< 18 jaar).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken naar toxicologie bij herhaalde dosering met muizen (tot 4 weken), ratten (tot 26 weken) en apen (tot 39 weken) had ozanimod een uitgesproken invloed op het lymfoïde systeem (lymfopenie, lymfoïde atrofie en verminderde antilichaamrespons) en leidde het tot een toename van het longgewicht en de incidentie van mononucleaire alveolaire infiltraten. Dit is in overeenstemming met de primaire werking van ozanimod op $S1P_1$-receptoren (zie rubriek 5.1). Bij de niveaus waarbij geen bijwerkingen werden waargenomen in chronische toxiciteitsonderzoeken waren de systemische blootstellingen aan de disproportionele belangrijkste bij de mens actieve en persisterende metabolieten CC112273 en CC1084037 (zie rubriek 5.2), alsook aan de totale bij de mens werkzame stoffen (ozanimod samen met de vermelde metabolieten), lager dan verwacht bij patiënten na een maximale humane dosis van 0,92 mg ozanimod.

Genotoxiciteit en carcinogeniteit

Ozanimod en de belangrijkste actieve humane metabolieten ervan vertoonden *in vitro* en *in vivo* geen genotoxisch potentieel.

De carcinogeniteit van ozanimod is beoordeeld in een bioassay van 6 maanden met Tg.rasH2-muizen en een bioassay van 2 jaar met ratten. In de bioassay van 2 jaar met ratten waren bij geen enkele dosis ozanimod behandelingsgerelateerde tumoren aanwezig. De blootstelling aan de metabolieten bij de hoogste geteste dosis was 62% van die bij de mens voor CC112273 en 18% van die bij de mens voor CC1084037 na de maximale klinische dosis van 0,92 mg ozanimod.

In het onderzoek van 6 maanden met Tg.rasH2-muizen was er sprake van een statistisch significante en dosisgerelateerde toename van hemangiosarcomen. Bij de laagste dosis (8 mg/kg/dag) was de incidentie van hemangiosarcomen statistisch significant toegenomen bij mannelijke dieren; en bij zowel mannelijke als vrouwelijke dieren bij de middelste en hoogste dosisniveaus (25 mg/kg/dag en 80 mg/kg/dag) in vergelijking met gelijktijdige controledieren. In tegenstelling tot bij de rat en de mens leidt het $S1P_1$-receptoragonisme bij de muis tot een aanhoudende productie van *placental growth factor 2* (PLGF2) met persisterende mitosen in vasculaire endotheelcellen tot gevolg, wat kan leiden tot voor de soort specifieke hemangiosarcomen bij gebruik van $S1P_1$-agonisten. Het $S1P_1$-receptoragonisme dat verband houdt met het ontstaan van hemangiosarcomen bij de muis is dus mogelijk soortspecifiek en niet voorspellend voor een risico bij de mens.

Er waren geen andere behandelingsgerelateerde tumoren aanwezig in het onderzoek met Tg.rasH2-muizen, ongeacht de dosis. Bij de laagste geteste dosis was de blootstelling bij Tg.rasH2-muizen aan de twee disproportionele belangrijkste bij de mens actieve metabolieten voor CC112273 2,95 maal en voor CC1084037 1,4 maal hoger dan de blootstelling bij de mens na de maximale klinische dosis van 0,92 mg ozanimod.

Reproductietoxiciteit

Ozanimod had geen effect op de mannelijke en de vrouwelijke vruchtbaarheid tot ongeveer 150 maal de systemische blootstelling aan de totale werkzame stoffen (ozanimod samen met de metabolieten CC112273 en CC1084037) na de maximale humane dosis van 0,92 mg ozanimod.

De embryofoetale ontwikkeling werd nadelig beïnvloed door maternale behandeling met ozanimod, met lage (ratten) of geen (konijnen) veiligheidsmarges op basis van de vergelijking van de systemische blootstelling aan de totale werkzame stoffen. Dit leidde tot embryonale sterfte en teratogeniciteit (gegeneraliseerd oedeem/anasarca en afwijkende positie van de testes bij ratten, afwijkende positie van caudale wervels en afwijkingen van de grote bloedvaten bij konijnen). De vasculaire bevindingen bij ratten en konijnen zijn in overeenstemming met de verwachte farmacologie van $S1P_1$.

De pre- en postnatale ontwikkeling werd niet beïnvloed door de toediening van ozanimod tot 5,6 maal de systemische blootstelling aan de totale werkzame stoffen na de maximale humane dosis van 0,92 mg ozanimod. Ozanimod en de metabolieten ervan waren aanwezig in de melk van ratten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose
Colloïdaal, watervrij siliciumdioxide
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearaat

Omhulsel van de capsule

Zeposia 0,23 mg en 0,46 mg
Gelatine
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Zeposia 0,92 mg
Gelatine
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Schellak (E904)
Zwart ijzeroxide (E172)
Propyleenglycol (E1520)
Geconcentreerde ammoniakoplossing (E527)
Kaliumhydroxide (E525)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van polyvinylchloride (PVC)/polychloortrifluorethyleen (PCTFE)/ aluminiumfolie.

Startverpakking: Zeposia 0,23 mg en 0,46 mg

Verpakkingsgrootte van 7 harde capsules (4 x 0,23 mg; 3 x 0,46 mg)

Onderhoudsverpakking: Zeposia 0,92 mg

Verpakkingsgrootte van 28 of 98 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Startverpakking - Zeposia 0,23 mg/0,46 mg harde capsules

EU/1/20/1442/001 (verpakkingsgrootte van 7 harde capsules)

Onderhoudsverpakking - Zeposia 0,92 mg harde capsules

EU/1/20/1442/002 (verpakkingsgrootte van 28 harde capsules)
EU/1/20/1442/003 (verpakkingsgrootte van 98 harde capsules)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 mei 2020
Datum van laatste verlenging: 24 maart 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

15 januari 2026
Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.